

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2003年5月1日 (01.05.2003)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 03/035638 A1

(51)国際特許分類:  
C07D 401/04,  
401/14, 403/04, 403/14, 405/14, 409/14 // A61K 31/4439,  
31/444, 31/4545, 31/496, 31/506, A61P 1/00, 1/04, 1/16,  
3/10, 9/00, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/02,  
17/04, 17/06, 19/00, 19/02, 19/06, 19/10, 25/16, 25/28,  
27/02, 29/00, 31/18, 35/00, 43/00

(21)国際出願番号:  
PCT/JP02/10937

(22)国際出願日:  
2002年10月22日 (22.10.2002)

(25)国際出願の言語:  
日本語

(26)国際公開の言語:  
日本語

(30)優先権データ:  
特願2001-324029

2001年10月22日 (22.10.2001) JP  
特願2002-263680 2002年9月10日 (10.09.2002) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8505 大阪府 大阪市中央区 道修町3丁目2番10号 Osaka (JP).

(72)発明者; および  
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 久保 彰 (KUBO,Akira) [JP/JP]; 〒534-0025 大阪府 大阪市都島区 片町2丁目1番30号 1001 Osaka (JP). 今城 律雄 (IMASHIRO,Ritsuo) [JP/JP]; 〒569-1146 大阪府 高

槻市 赤大路町4 1番1号 ツインコート高槻 110号  
Osaka (JP). 櫻井 宏明 (SAKURAI,Hiroaki) [JP/JP]; 〒930-0884 富山県 富山市 五福2 5 5 6-4-2-402 Toyama (JP). 三好 英孝 (MIYOSHI,Hidetaka) [JP/JP]; 〒532-0034 大阪府 大阪市淀川区 野中北2丁目1番16号 Osaka (JP). 小笠原 明人 (OGASAWARA,Akibito) [JP/JP]; 〒335-0015 埼玉県 戸田市 川岸2丁目3番8-4 22号 Saitama (JP). 平松 元 (HIRAMATSU,Hajime) [JP/JP]; 〒567-0012 大阪府 茨木市 東太田1丁目1番2 15号 Osaka (JP).

(74)代理人: 津国肇 (TSUKUNI,Hajime); 〒105-0001 東京都 港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo (JP).

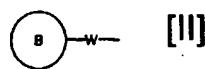
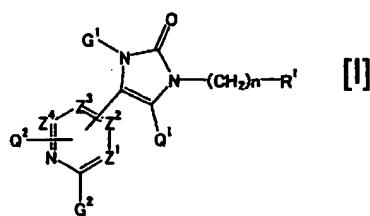
(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特

/統葉有]

(54) Title: 4-IMIDAZOLIN-2-ONE COMPOUNDS

(54)発明の名称: 4-イミダゾリン-2-オン化合物



(57)Abstract: Compounds represented by the general formula [I] or pharmacologically acceptable salts thereof: [I] wherein G<sup>1</sup> is halogeno, alkyl which may be substituted with alkoxy, or a group represented by the general formula [II]: [II] (wherein B is optionally substituted benzene or the like; and W is a single bond or C<sub>1-4</sub> alkylene which may be substituted with one or two alkyl groups); Q<sup>1</sup> and Q<sup>2</sup> may be the same or different and are each hydrogen, halogeno, or alkyl; n is 0, 1, 2, 3, or 4; R<sup>1</sup> is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted phenyl, or the like; Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, and Z<sup>4</sup> may be the same or different and are each CH or N, with the proviso that three or more of Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, and Z<sup>4</sup> are not simultaneously N; G<sup>2</sup> is hydrogen, -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>5</sup>, or the like; and R<sup>3</sup> to R<sup>8</sup> are each independently hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, or the like.

WO 03/035638 A1

/統葉有]

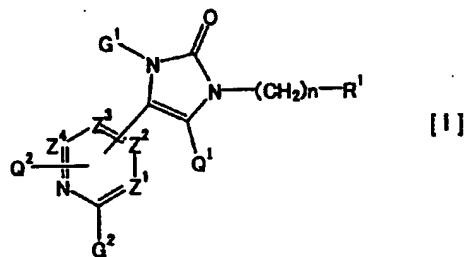


許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG). 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

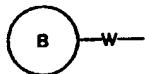
添付公開書類:  
— 國際調査報告書

## (57) 要約:

本発明は、式 [I]



式中、G<sup>1</sup>は、ハロゲン原子もしくはアルコキシで置換されてもよいア  
ルキル、または式：



式中、環Bは、置換されてもよいベンゼン環等を表し、  
Wは、単結合、または1もしくは2個のアルキルで置換されて  
もよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンを表す、

で表される基を表し、

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、同一でも異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原  
子またはアルキルを表し、

nは、0、1、2、3または4を表し、

R<sup>1</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいシクロ  
アルキル、置換されてもよいフェニル等を表し、

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>およびZ<sup>4</sup>は、同一でも異なっていてもよく、CHまたは  
Nを表し、ただし、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>およびZ<sup>4</sup>のうち3つ以上がNになる  
ことはない、

G<sup>2</sup>は、水素原子、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-OR<sup>5</sup>等を表し、

R<sup>3</sup>～R<sup>6</sup>は、互いに独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル、  
アルケニル、アルキニル等を表す、

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩に関する。

## 明細書

## 4-イミダゾリン-2-オン化合物

## 5 技術分野

本発明は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用を有し、医薬として有用な、新規な4-イミダゾリン-2-オン誘導体に関する。

## 背景技術

- 10 マイトジエン活性化蛋白質(MAP)キナーゼは、蛋白質を構成する特定のセリンまたはトレオニンの水酸基にアデノシン三リン酸(ATP)のγ-リン酸基を転移する、セリン-トレオニンキナーゼの一種であり、細胞外信号に対する様々な細胞応答に関与している。p38MAPキナーゼは、MAPキナーゼのホモログとしてクローニングされた、約38kDaの蛋白質である。
- 15 p38MAPキナーゼは、腫瘍壞死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、インターロイキン1(IL-1)等の炎症性サイトカインや、紫外線照射等のストレス刺激などによつて活性化される。また、p38MAPキナーゼは、様々な転写因子群およびキナーゼ群を基質とするが、これらの転写因子群およびキナーゼ群は、p38MAPキナーゼによって活性化されることにより、炎症性サイトカイン等の炎症反応に関わる様々な蛋白質に関して、その転写促進・転写後調節(mRNAの安定化および蛋白翻訳促進)・蛋白安定化等に寄与することが明らかとなっている。これらのことから、p38MAPキナーゼは、炎症性サイトカインの產生や受容体シグナル伝達の制御などを通じて各種の炎症反応等に深く関与しており、p38MAPキナーゼの阻害剤は、炎症性疾患など様々な疾患の治療薬となる可能性が高いと考えられている。

p38MAPキナーゼの阻害剤としては、特表2000-503304号公報にイミダゾール誘導体が、特開2001-114690号公報に1,3-チアゾール誘導体が、特開2001-114779号公報に1,3-チアゾール誘導体および1,3-オキサゾール誘導体が、エキスパート オピニオン オ

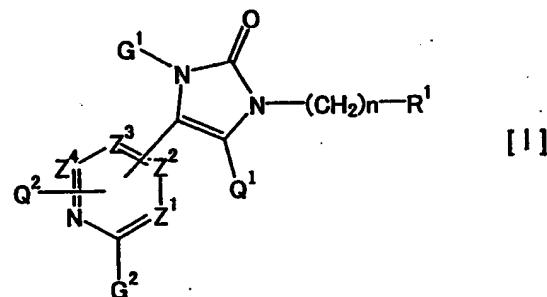
ン セラピュティック パテンツ (Expert Opinion on Therapeutic Patents) (2000) 10 (1) : 25-37 にイミダゾール誘導体、ピロール誘導体、フラン誘導体、3-ピラゾリン-5-オン誘導体、ピラゾール誘導体およびチオフェン誘導体等が、それぞれ記載されている。しかし、これらのいずれにも、4-イミダゾリン-2-オン誘導体は一切記載されていない。

本発明が解決しようとする課題は、優れた p38 MAP キナーゼ阻害作用を有し、医薬として有用な新規な化合物を提供することにある。

### 発明の開示

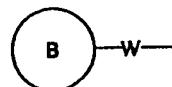
10 本発明は、下記の通りである。

[1] 式 [I] :



式中、G<sup>1</sup>は、ハロゲン原子もしくはアルコキシで置換されていてよいアルキル、または式：

15



20

式中、環Bは、ベンゼン環、ナフタレン環、単環性もしくは二環性芳香族複素環またはシクロアルカンを表し、該ベンゼン環、該ナフタレン環、該単環性もしくは二環性芳香族複素環および該シクロアルカンは、ハロゲン原子、ニトロ、置換されていてよいアルキル、置換されていてよいアルコキシ、置換されていてよいアミノ、置換されていてよいカルバモイルおよ

びシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されてもよく、

Wは、単結合、または1もしくは2個のアルキルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンを表す、

5 で表される基を表し、

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子またはアルキルを表し、

nは、0、1、2、3または4を表し、

10 R<sup>1</sup>は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基を表し、

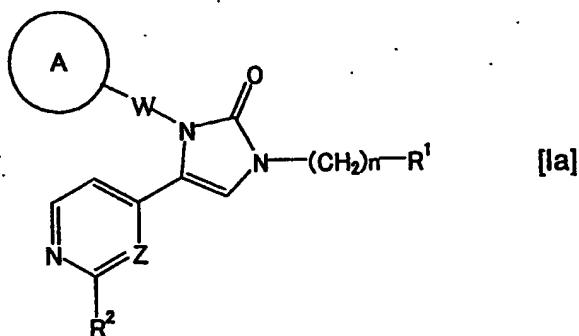
Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>およびZ<sup>4</sup>は、同一でも異なっていてもよく、それぞれ、CHまたはNを表し、ただし、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>およびZ<sup>4</sup>のうち3つ以上がNになることはない、

15 G<sup>2</sup>は、水素原子、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>、-C  
HR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>または複素環式基を表し、

20 R<sup>3</sup>～R<sup>8</sup>は、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されていてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルを表す、

25 で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

[2] 式 [I a] :



式中、環Aは、ベンゼン環または単環性芳香族複素環を表し、該ベンゼン環および該単環性芳香族複素環は、ハロゲン原子、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイルおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されてもよく、

Wは、単結合、または1もしくは2個のアルキルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンを表し、

nは、0、1、2、3または4を表し、

R<sup>1</sup>は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基を表し、

Zは、CHまたはNを表し、

R<sup>2</sup>は、水素原子、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>または-CHR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>を表し、

R<sup>3</sup>～R<sup>8</sup>は、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、

置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されていてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルを表す、  
で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

5 [3] 環Aが、ハロゲン原子、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよいベンゼン環であり、Wが単結合である、[2]記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

10 [4] nが0または1である、[2]または[3]記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

[5] nが0であり、R<sup>1</sup>が置換されていてもよいアルキルであるか、またはnが1であり、R<sup>1</sup>が置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されていてもよいフェニルである、[2]～[4]のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

[6] R<sup>2</sup>が-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>または-OR<sup>5</sup>である、[2]～[5]のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

[7] R<sup>2</sup>が-NHR<sup>4</sup>であり、R<sup>4</sup>が置換されていてもよいアルキル、アルケニル、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニルまたは置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルである、[2]～[5]のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

25 [8] 環Aが、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されていてもよいベンゼン環であり、Wが単結合であり、

nが0または1であり、

R<sup>1</sup>が、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基であり、

5 ZがCHまたはNであり、

R<sup>2</sup>が、水素原子、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>または-CHR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり、

10 R<sup>3</sup>～R<sup>8</sup>が、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルコキシ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニルまたは置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルである、

[2] 記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

15 [9] 環Aが、ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1もしくは2個の基で置換されていてもよいベンゼン環であり、

Wが単結合であり、

nが0または1であり、

20 R<sup>1</sup>が、(1)水素原子、

(2)フェニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキル置換されていてもよいカルバモイル、水酸基、カルボキシおよびシアノより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、

25 (3)次の(i)～(v)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいシクロアルキル：

(i)水酸基、

(ii)アルコキシ(該アルコキシはアルコキシで置換されていてもよい)、

(i i i) アミノ（該アミノはアルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、

(i v) アルキル置換されていてもよいカルバモイル、および

(v) アルキル（該アルキルは水酸基、アルコキシおよびアミノより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、

5

(4) 次の(i)～(v i)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル：

(i) ハロゲン原子、

10

(i i) アルキル（該アルキルはハロゲン原子、水酸基およびフェニルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、

(i i i) シアノ、

(i v) アルコキシ、

(v) アミノ（該アミノはアルキルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、および

15

(v i) 複素環式基置換カルボニル、または

(5) 次の(i)～(i v)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい複素環式基

(i) アルコキシカルボニル、

20

(i i) アルキル（該アルキルは水酸基、アルコキシ、およびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、

(i i i) アルカノイルおよび

(i v) アルキルスルホニル

であり、

25

ZがCHまたはNであり、

$R^2$ が、水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ または $-CHR^7R^8$ であり、

$R^3$ ～ $R^8$ が、互いに独立して、

(1) 水素原子、

(2) 次の (i) ~ (v i i) より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル：

(i) 水酸基、

(i i) アルコキシ、

5 (i i i) アミノ（該アミノはアルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、

(i v) アルコキシカルボニル、

(v) 次の a) ~ g) より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいシクロアルキル：

10 a) 水酸基、

b) アルキル置換されていてもよいアミノ、

c) アルカノイルアミノ、

d) アルキルスルホニルアミノ、

15 e) アルキル（該アルキルは水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、

f) カルボキシおよび

g) アルキル置換されていてもよいカルバモイル、

(v i) フェニル（該フェニルはハロゲン原子、アルコキシおよびモノホリニルカルボニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、および

(v i i) 複素環式基（該複素環式基はアルキル置換されていてもよい）、

(3) アルケニル、

25 (4) アルコキシ、

(5) 次の (i) ~ (i v) より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいアルカノイル：

(i) 水酸基、

(i i) アルコキシ、

- (i i i) アミノ（該アミノはアルキルおよびアルカノイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、および  
(i v) アルコキシカルボニル、  
(6) アルキル置換されていてもよいカルバモイル、  
5 (7) アルコキシオキサリル、  
(8) 次の(i)～(v i i)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいシクロアルキル：  
(i) ハロゲン原子、  
(i i) 水酸基、  
10 (i i i) アルコキシ、  
(i v) アミノ（該アミノはアルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、  
(v) アルキル（該アルキルは水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、  
15 (v i) アルカノイルオキシおよび  
(v i i) アルキル置換されていてもよいカルバモイル、  
(9) ハロゲン原子およびアルコキシより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル、  
20 (10) 次の(i)～(v)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい複素環式基：  
(i) アルキル（該アルキルはフェニル、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、  
25 (i i) アルコキシカルボニル、  
(i i i) アルカノイル、  
(i v) アルキルスルホニルおよび  
(v) オキソ、

(11) 水酸基、アミノおよびアルカノイルアミノより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、または、

(12) 複素環式基置換カルボニル

5 である、[2]記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

[10] 環Aが、フッ素原子、塩素原子、アルキルおよびアルコキシより成る群から選ばれる同一または異なる1もしくは2個の基で置換されていてもよいベンゼン環であり、

Wが単結合であり、

10 nが0または1であり、

R<sup>1</sup>が、(1)水素原子、

(2)フェニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキル置換されていてもよいカルバモイル、水酸基、カルボキシおよびシアノより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、

15

(3)次の(i)～(v)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいシクロアルキル：

(i) 水酸基、

(ii)アルコキシ(該アルコキシはアルコキシ置換されていてもよい)、

20 (iii)アミノ(該アミノはアルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、

(iv)アルキル置換されていてもよいカルバモイル、および

(v)アルキル(該アルキルは水酸基およびアミノより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、

25 (4)次の(i)～(iv)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル：

(i)ハロゲン原子、

(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル、

(iii)シアノ、および

(i v) アルコキシ、または

(5) 複素環式基であり、

ZがCHまたはNであり、

R<sup>2</sup>が、水素原子、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-OR<sup>5</sup>、またはCOR<sup>6</sup>であり、

5 R<sup>3</sup>～R<sup>6</sup>が、互いに独立して、

(1) 水素原子、

(2) 次の(i)～(v i)より成る群から選ばれる基で置換されていて  
もよいアルキル：

(i) 水酸基、

10 (ii) アルコキシ、

(ii i) アルコキシカルボニル、

(iv) 次のa)～e)より成る群から選ばれる基で置換されていても  
よいシクロアルキル、

a) 水酸基、

15 b) アルキル置換されていてもよいアミノ、

c) アルカノイルアミノ、

d) アルキル（該アルキルは水酸基、アミノおよびアルキル置  
換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基  
で置換されていてもよい）、および

20 e) アルキル置換されていてもよいカルバモイル、

(v) アルコキシ置換されていてもよいフェニル、および

(vi) 複素環式基、

(3) アルケニル、

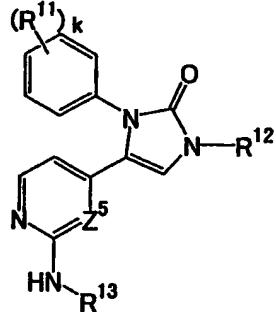
(4) アルコキシ、

25 (5) アルコキシ、アルカノイル置換されていてもよいアミノおよびアル  
コキシカルボニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよ  
いアルカノイル、

(6) 次の(i)～(v)より成る群から選ばれる基で置換されていても  
よいシクロアルキル、

- (i) 水酸基、  
 (ii) アルコキシ、  
 (iii) アミノ（該アミノはアルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、  
 (iv) アルキル（該アルキルは水酸基、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、および  
 (v) アルキル置換されていてもよいカルバモイル、  
 10 (7) フェニル置換されていてもよいアルキルおよびアルコキシカルボニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい複素環式基：  
 (8) 水酸基およびアミノより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、または  
 (9) 複素環式基置換カルボニル  
 15 である、[2]記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

## [11] 式 [I b]



式中、R<sup>11</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシより成る群から選ばれる基を表し、  
 20 kは1または2を表し、kが2のとき、2つのR<sup>11</sup>は同一でも異なってしてもよく、  
 R<sup>12</sup>は、(1) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、  
 (2) C<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルメチル、  
 (3) カルバモイルメチル、または

(4) シアノ、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルおよびハロゲン置換C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいベンジル

を表し、

5 Z<sup>5</sup>はCHまたはNを表し、

R<sup>13</sup>は、(1)次の(i)～(i i i)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル：

(i) 次のa)～e)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>5</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、

10 a) 水酸基、

b) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換されていてもよいアミノ、

c) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルカノイルアミノ、

d) 水酸基、アミノおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、および

15 e) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換されていてもよいカルバモイル  
(i i) 水酸基、および

(i i i) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換されていてもよいカルバモイル、または

20 (2) 次の(i)～(i i i)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>5</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル：

(i) 水酸基、

(i i) 水酸基、アミノおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていても

25 よいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、および

(i i i) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換されていてもよいカルバモイル  
を表す、

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

[12] R<sup>11</sup>が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチルおよびメト

キシより成る群から選ばれる基であり、

kが1または2であり、kが2のとき、2つのR<sup>11</sup>は同一でも異なっていてもよく、

R<sup>12</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、シクロプロピルメチルまたはカルバモイルメチル

5 である、[11]記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

[13] R<sup>11</sup>が水素原子またはフッ素原子であり、

kが1であり、

R<sup>12</sup>が、エチル、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピルメチルまたはカルバモイルメチルであり、

10 R<sup>13</sup>が、(1)次の(i)～(ii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル：

(i) 水酸基、ヒドロキシC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>5</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、およ

15 よび

(ii) 水酸基、または

(2)次の(i)～(iii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>5</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル：

(i) 水酸基、

20 (ii) 水酸基、アミノおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、および

(iii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換されていてもよいカルバモイルである、[11]記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

25 [14] 前記[1]～[13]のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩からなる医薬。

[15] 前記[1]～[13]のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分として含有するp38MAPキナーゼ阻害

剤。

[16] 前記[1]～[13]のいずれかに記載の化合物またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含有する炎症性疾患の予防・治療剤。

[17] 炎症性疾患が関節炎である前記[16]に記載の予防・治療剤。

5

### 発明を実施するための最良の形態

本発明における「アルキル」、並びに「アルキルチオ」、「アルキルスルフィニル」および「アルキルスルホニル」におけるアルキルとしては、例えば直鎖または分岐鎖のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルが挙げられ、具体的にはメチル、エチル、10 プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。好ましいアルキルとしては、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルが挙げられる。

「アルコキシ」、並びに「アルコキシカルボニル」および「アルコキシオキサリル」におけるアルコキシとしては、例えば、直鎖または分岐鎖のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシが挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。15 好ましいアルコキシとしては、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシが挙げられる。

「アルケニル」としては、例えば直鎖または分岐鎖のC<sub>2</sub>～C<sub>7</sub>アルケニルが挙げられ、具体的にはビニル、アリル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ヘキセニル等が挙げられる。好ましくはC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニルが挙げられる。

「アルキニル」としては、例えば直鎖または分岐鎖のC<sub>2</sub>～C<sub>7</sub>アルキニルが挙げられ、具体的にはエチニル、プロパルギル、3-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニル等が挙げられる。好ましくはC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルキニルが挙げられる。

「アルカノイル」としては、例えば直鎖または分岐鎖のC<sub>2</sub>～C<sub>7</sub>アルカノイルが挙げられ、具体的にはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、25 ペンタノイル、ヘキサノイル等が挙げられる。好ましくはC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルカノイルが挙げられる。

「シクロアルキル」としては、例えばC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキルが挙げられ、好ましくはC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルが挙げられる。

「シクロアルカン」としては、例えばC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルカンが挙げられ、好ましくはC<sub>5</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルカンが挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子が挙げられる。

- 5 「複素環式基」としては、例えば、一部または全部が飽和していてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む、単環性、二環性または三環性の複素環式基が挙げられる。好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられ、具体的には、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、
- 10 オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピペラジニル、モルホリニル、イミダゾリル、トリアゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリニル等が挙げられる。
- 15 「単環性または二環性芳香族複素環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む単環性または二環性芳香族複素環が挙げられる。また、「単環性芳香族複素環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む単環性芳香族複素環が挙げられ、例えば、5または6員の単環性芳香族複素環が挙げられる。単環性および二環性芳香族複素環の具体例としては、チオフェン、
- 20 フラン、フラザン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、キナゾリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、キノリン、クロメン、インドリジン、
- 25 イソインドール、インドール、プリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、等が挙げられる。好ましい単環性芳香族複素環としては、チオフェン、フランが挙げられる。

化合物【I】における環B上の置換基または化合物【Ia】における環A上の置換基が「置換されてもよいアルキル」である場合、該アルキル上の置換基

としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、アミノ等が挙げられる。該アルキルは、上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。置換アルキルの具体例としては、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、アミノメチル、クロロエチル等が挙げられる。

5 環B上の置換基または環A上の置換基が「置換されてもよいアルコキシ」である場合、該アルコキシ上の置換基としては、例えば、水酸基、アミノ等が挙げられる。該アルコキシは、上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

10 環B上の置換基または環A上の置換基が「置換されてもよいアミノ」である場合、該アミノ上の置換基としては、例えば、アルキル（該アルキルは、アルコキシ、アミノおよびカルボキシより成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されてもよい）、アルカノイル等が挙げられる。該アミノは、例えば上記置換基を、1または2個有していてもよく、置換基数が2個の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

15 環B上の置換基または環A上の置換基が「置換されてもよいカルバモイル」である場合、該カルバモイル上の置換基としては、例えば、アルキル等が挙げられる。該カルバモイルは、上記置換基を1または2個有していてもよく、置換基数が2個の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

20 化合物【I】における環B上の置換基および化合物【I a】における環A上の置換基としては、好ましくは、ハロゲン原子、ニトロ、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルコキシ、置換されてもよいアミノおよびシアノが挙げられる。特に好ましくはハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ等が挙げられ、その具体例としては、フッ素原子、塩素原子、メチル、メトキシ等が挙げられる。

25 化合物【I】および【I a】におけるR<sup>1</sup>が「置換されてもよいアルキル」である場合、該アルキル上の置換基としては、例えば、アルキニル、シアノ、アルコキシ、水酸基、アミノ（該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる1または2個の基で置換されてもよ

い)、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル（該カルバモイルは、1または2個のアルキルで置換されてもよい）、フェニル、ナフチル等が挙げられる。該アルキルは、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましい置換基としては、シアノ、アルコキシ、水酸基、アミノ、カルボキシ、アルキル置換されてもよいカルバモイル、フェニル等が挙げられる。

R<sup>1</sup>が「置換されてもよいシクロアルキル」である場合、該シクロアルキル上の置換基としては、例えば、(1) 水酸基、(2) アルコキシ（該アルコキシは、1～3個のアルコキシで置換されてもよい）、(3) アミノ〔該アミノは、次の(i)～(vi)より成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されてもよい：(i) アルキル、(ii) アルカノイル、(iii) アルコキシカルボニル、(iv) カルバモイル（該カルバモイルは、1または2個のアルキルで置換されてもよい）、および(v) アルキルスルホニル〕、(4) カルボキシ、(5) アルキル〔該アルキルは、水酸基、アルコキシおよびアミノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい〕、(6) アルキル置換されていてもよいカルバモイル等が挙げられる。該シクロアルキルは、例えば上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

R<sup>1</sup>が「置換されてもよいフェニル」である場合、該フェニル上の置換基としては、例えば、(1) ハロゲン原子、(2) ニトロ、(3) アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、アミノ、カルボキシおよびフェニルスルホニルより成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されてもよい）、(4) アルケニル、(5) シアノ、(6) 水酸基、(7) アルコキシ（該アルコキシは、ハロゲン原子、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、フェニルおよびモルホリニルカルボニルより成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されてもよい）、(8) アミノ〔該アミノは、次の(i)～(iv)より成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されてもよい：(i) アルキル、(ii) アルカノイル、(iii) カルバモイル（該カルバモイルは、アルキルおよびシクロアルキルより成る群から選ばれる同一

または異なる 1 または 2 個の基で置換されてもよい)、および(iv) アルキルスルホニル]、(9) アルカノイル、(10) カルボキシ、(11) アルコキカルボニル、(12) カルバモイル [該カルバモイルは、次の(i) および(ii) より成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されてもよい: (i) アルキル (該アルキルは、1~3 個の水酸基で置換されてもよい)、および(ii) シクロアルキル]、(13) アルキルチオ、(14) アルキルスルフィニル、(15) アルキルスルホニル、(16) フェニル、(17) テトラゾリル、(18) 複素環式基置換カルボニル (該複素環式基は、アルキルおよびアルコキシカルボニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1~3 個の基で置換されてもよい) 等が挙げられる。R' が置換されてもよいフェニルである場合、該フェニルは、例えば上記置換基を、1~3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましい置換基としては、(1) ハロゲン原子、(2) アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、アミノ、カルボキシおよびフェニルスルホニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1~3 個の基で置換されてもよい)、(3) シアノ、(4) アルコキシ (該アルコキシは、ハロゲン原子、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、フェニルおよびモルホリニルカルボニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1~3 個の基で置換されてもよい) 等が挙げられる。置換基の置換位置としては、置換しうる位置であればいずれでもよく、特に好ましい位置としては 2 位が挙げられる。

R' が「複素環式基置換カルボニルで置換されたフェニル」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5 または 6 員環の単環性含窒素脂肪族複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル等が挙げられる。

R' が「置換されていてもよい複素環式基」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5 または 6 員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ビリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピベリジニル、ピロリジニル、ピラゾリル、テトラゾリル、

テトラヒドロピラニル等が挙げられ、特に好ましくは、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。また、該複素環式基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、アルキル（該アルキルは、水酸基、アルコキシ、アルキル置換されていてもよいカルバモイルおよびカルボキシより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、シアノ、水酸基、アミノ、アルカノイル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル（該カルバモイルは、1または2個のアルキルで置換されていてもよい）、アルキルスルホニル、フェニル等が挙げられる。該複素環式基は、例えば上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

化合物〔I〕および〔Ia〕におけるnとR<sup>1</sup>の好ましい組合せとしては、例えば、(1) nが0であって、R<sup>1</sup>が置換されていてもよいアルキルであるもの、(2) nが1であって、R<sup>1</sup>が置換されていてもよいシクロアルキルであるもの、(3) nが1であって、R<sup>1</sup>が置換されていてもよいフェニルであるもの、および(4) nが1であって、R<sup>1</sup>が置換されていてもよい複素環式基であるもの等が挙げられる。特に好ましくは、(1) nが0であって、R<sup>1</sup>が置換されていてもよいアルキルであるもの、(2) nが1であって、R<sup>1</sup>が置換されていてもよいフェニルであるもの等が挙げられる。さらに好ましくは、(1) nが0であって、R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであるもの、(2) nが1であって、R<sup>1</sup>がフェニル（該フェニルは、シアノ、フッ素原子、塩素原子およびメチルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）であるもの等が挙げられる。

化合物〔I〕および〔Ia〕におけるR<sup>3</sup>～R<sup>6</sup>が「置換されていてもよいアルキル」である場合、該アルキル上の置換基としては、例えば、(1) 水酸基、(2) アルコキシ、(3) アミノ（該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されていてもよい）、(4) アルコキシカルボニル、(5) シクロアルキル〔該シクロアルキルは、水酸基、アルキル置換されていてもよいアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキル（該アルキルは、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバ

モイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、カルボキシおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい]、(6)フェニル〔該フェニルは、次の(i)～(vi)より成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい:(i)ハロゲン原子、(ii)アルコキシ、(iii)アミノ(該アミノは、アルキルおよびアルコキシカルボニルより成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で基で置換されていてもよい)、(iv)アルコキシカルボニル、(v)カルバモイル、および(vi)モルホリニルカルボニル〕、(7)複素環式基〔該複素環式基は、次の(i)～(v)より成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい:(i)アルキル(該アルキルは1～3個の水酸基で置換されていてもよい)、(ii)水酸基、(iii)アミノ、(iv)アルコキシカルボニル、および(v)カルバモイル〕等が挙げられる。 $R^3$ ～ $R^8$ が置換されていてもよいアルキルである場合、該アルキルは、例えば上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

なお、 $R^3$ ～ $R^8$ が「複素環式基で置換されたアルキル」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の單環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジル、ピロリジニル、モルホリニル、チエニル、フリル等が挙げられる。

$R^3$ ～ $R^8$ が「置換されていてもよいアミノ」である場合、該アミノ基上の置換基としては、例えば、アルキル(該アルキルは、水酸基、アルコキシおよび複素環式基より成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい)、シクロアルキル(該シクロアルキルは1～3個の水酸基で置換されていてもよい)、複素環式基等が挙げられる。該アミノは、例えば上記置換基を1または2個有していてもよく、置換基数が2個の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

なお、 $R^3$ ～ $R^8$ が「複素環式基置換アルキルで置換されたアミノ」または「複素環式基で置換されたアミノ」である場合、該複素環式基としては前記の複素

環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピリジル、ピペリジル、ピロリジニル、モルホリニル等が挙げられる。

- R<sup>3</sup>～R<sup>8</sup>が「置換されていてもよいアルカノイル」である場合、該アルカノイル上の置換基としては、例えば、水酸基、アルコキシ、アミノ（該アミノは、アルキルおよびアルカノイルより成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されていてもよい）、アルコキシカルボニル等が挙げられる。該アルカノイルは、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。
- R<sup>3</sup>～R<sup>8</sup>が「置換されていてもよいカルバモイル」である場合、該カルバモイル上の置換基としては、例えば、アルキル、シクロアルキル、複素環式基等が挙げられる。該カルバモイルは、例えば上記置換基を、1または2個有していてもよく、置換基数が2個の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。
- なお、R<sup>3</sup>～R<sup>8</sup>が「複素環式基で置換されたカルバモイル」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピリジル、ピリミジニル、ピペリジル等が挙げられる。
- R<sup>3</sup>～R<sup>8</sup>が「置換されていてもよいシクロアルキル」である場合、該シクロアルキル上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル（該アルキルは、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよい）、水酸基、アルコキシ、アミノ（該アミノは、アルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されていてもよい）、カルボキシ、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル（該カルバモイルは、アルキル、シクロアルキルおよび複素環式基より成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されていてもよい）等が挙げられる。R<sup>3</sup>～R<sup>8</sup>が置換されていてもよいシクロアルキルである場合、該シクロアルキルは、例えば上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一また

は異なっていてもよい。

なお、 $R^3 \sim R^8$ が「複素環式基置換カルバモイルで置換されたシクロアルキル」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピリジル、ピリミジン、ピペリジル等が挙げられる。

$R^3 \sim R^8$ が「置換されていてもよいフェニル」である場合、該フェニル上の置換基としては、例えば、アルキル、水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子、アミノ（該アミノは、1または2個のアルキルで置換されていてもよい）等が挙げられる。該フェニルは、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

$R^3 \sim R^8$ が「置換されていてもよい複素環式基」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピペラジン、ピペリジン、ピリジル、ピリミジン、ピラジン、ピラゾリル、ピロリジン、モルホリニル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。また、該複素環式基上の置換基としては、例えば、アルキル（該アルキルは、フェニル、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい）、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイル、アルキルスルホニル、オキソ等が挙げられる。該複素環式基は、例えば上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

$R^3 \sim R^8$ が「置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル」である場合、該シクロアルキル上の置換基としては、例えば、水酸基、アルコキシ、アミノ（該アミノは、アルキルおよびアルカノイルより成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されていてもよい）、アルコキシカルボニル等が挙げられる。該シクロアルキルは、例えば上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

$R^3 \sim R^8$ が「置換されていてもよいフェニル置換カルボニル」である場合、該

フェニル上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アミノ（該アミノは、アルキルおよびアルカノイルより成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されていてもよい）等が挙げられる。該フェニルは、例えば上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

- 5 R<sup>3</sup>～R<sup>6</sup>が「置換されていてもよい複素環式基置換カルボニル」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピペリジル、ピロリジニル、ピリジル、ピリミジニル、モルホリニル等が挙げられる。また、該複素環式基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル、水酸基、アミノ（該アミノは、1または2個のアルキルで置換されていてもよい）、アルカノイル、オキソ等が挙げられる。該複素環式基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。
- 15 化合物〔I a〕におけるR<sup>2</sup>としては、好ましくは、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>および-OR<sup>5</sup>が挙げられ、特に好ましくは、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>が挙げられ、さらに好ましくは、-NHR<sup>4</sup>が挙げられる。

- 20 R<sup>2</sup>が-NHR<sup>4</sup>である場合、R<sup>4</sup>としては、好ましくは、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニルおよび置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルが挙げられる。特に好ましくは、置換されていてもよいアルキルおよび置換されていてもよいシクロアルキルが挙げられ、さらに好ましくは、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルキル（該アルキルはヒドロキシで置換されていてもよい）、C<sub>5</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル（該シクロアルキルはヒドロキシ、ヒドロキシメチル、カルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）等が挙げられる。

本発明の化合物〔I〕、〔I a〕および〔I b〕には、不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在しうるが、本発明はこれらの光学異性体およびその混合物

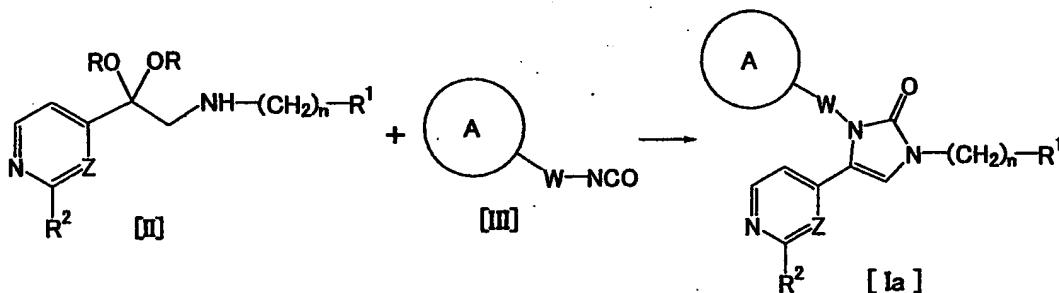
- のいずれをも含む。化合物 [I]、[I a] および [I b] は、遊離の形でも、薬理的に許容し得る塩の形でも、医薬用途に使用することができる。化合物 [I]、[I a] および [I b] の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩または臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩またはマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシ等の置換基を有する場合には塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩またはカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩）が挙げられる。
- 10 本発明の化合物 [I]、[I a] および [I b] またはその塩は、その分子内塩、それらの水和物等の溶媒和物等を含む。
- 本発明の化合物 [I]、[I a] および [I b] またはその薬理的に許容しうる塩は、優れた p38 MAP キナーゼ阻害作用を有することから、p38 MAP キナーゼの活性化および p38 MAP キナーゼが関与する TNF- $\alpha$ 、IL-1 等の炎症性メディエーターの過剰産生が関与する疾患の予防または治療に有用である。従って、本発明の化合物 [I]、[I a] および [I b] またはその薬理的に許容しうる塩は、炎症性疾患等、例えば、関節炎（慢性関節リウマチ、変形性関節症、感染性関節炎、痛風性関節炎、外傷性関節炎、滑膜炎、関節周囲炎等）、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病等）、炎症性皮膚疾患〔乾癬、皮膚炎（アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、湿疹等）等〕、炎症性呼吸器疾患（喘息、気管支炎、肺炎、胸膜炎、咽頭炎、鼻炎等）、炎症性眼疾患（結膜炎、角膜炎、ぶどう膜炎等）、腎炎、肝炎、全身性炎症性疾患（ペーチェット症候群、全身性エリテマトーデス等）、ショック（敗血症性ショック、エンドトキシンショック等）、脳血管障害（脳出血、脳梗塞、脳浮腫等）、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞、うつ血性心不全等）、骨粗鬆症、多発性硬化症、糖尿病、悪性腫瘍、悪液質、アルツハイマー病、パーキンソン病、後天性免疫不全症候群、動脈硬化、播種性血管内凝固症候群、臓器移植における拒絶反応および移植片対宿主疾患（GvHD）などの、治療・予防剤として有用と考えられる。

本発明の化合物 [I]、[Ia] および [Ib] またはその薬理的に許容し得る塩は、経口的または非経口的に投与することができ、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。それら医薬製剤は常法に従って製造することができる。

5 本発明の化合物 [I]、[Ia] および [Ib] またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年令、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当たり約 0.003~3.0 mg/kg、とりわけ約 0.01~1.0 mg/kg 程度とするのが好ましい。

10 本発明の化合物 [I]、[Ia] および [Ib] は、下記 [A法] ~ [D法] から選ばれる製法により適宜製造することができるが、これらに限定されるものではない。以下に、化合物 [Ia] を用いて製造の説明をするが、化合物 [I] および [Ib] も同様にして製造することができる。

[A法]



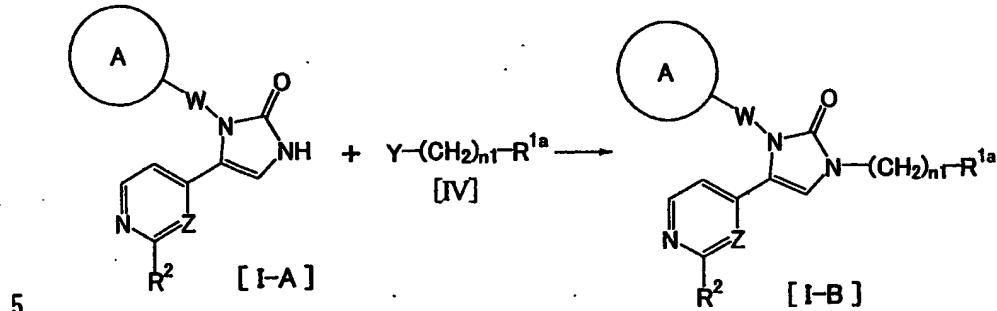
15

(式中、Rはアルキルを表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

本発明の化合物 [Ia] は、化合物 [II] と化合物 [III] を反応させた後、酸で処理することにより製造することができる。本反応は、溶媒中で実施することができる (Journal of Medicinal Chemistry, 9, 858 (1966))。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、テトラヒドロフラン (THF)、クロロホルム、塩化メチレン、ジオキサン、酢酸エチル、エーテル、トルエン等が挙げられる。本反応は、-20~80°C、とりわけ 0~30°C で好適に進行する。また、酸処理における酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が挙げら

れる。また、式 [I I] のRにおけるアルキルとしては、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等が挙げられるが、このうち、メチル、エチルがとりわけ好ましい。

[B法]



5

(式中、Yはハロゲン原子、水酸基またはジヒドロキシボラニルを表す。n 1は0、1、2、3または4を表し、R<sup>1a</sup>は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基を表す（ただし、n 1が0であり、R<sup>1a</sup>が水素原子である場合を除く）。他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I a]において、nが0であり、R<sup>1</sup>が水素原子である一般式 [I - A]を、化合物 [IV]を反応させてアルキル化することで、本発明化合物 [I - a]に含まれる化合物 [I - B]を製造することができる。

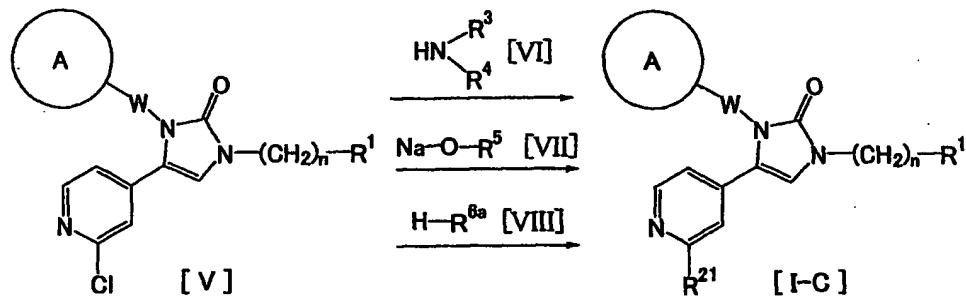
式 [IV]におけるYがハロゲン原子である場合、本反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等が挙げられる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、カリウム t-ブトキシド、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。本反応は、-20～100°C、とりわけ0～30°Cで好適に進行する。また、Yにおけるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、このうち、臭素、ヨウ素がとりわけ好ましい。

式 [IV]におけるYが水酸基である場合、本反応は、溶媒中、添加剤および活性化剤の存在下で実施することができる (Synthesis, 1 (1981))。溶媒と

しては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、THF、ジオキサン、クロロホルム等が挙げられる。添加剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等が挙げられる。活性化剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジメチル、1, 1-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド)、1, 1-(アゾジカルボニル)ジピペリジン等が挙げられる。本反応は、-30～100°C、とりわけ0～50°Cで好適に進行する。

式 [IV] におけるYがジヒドロキシボラニルである場合、本反応は、溶媒中、触媒および塩基の存在下で実施することができる (Tetrahedron Letters, 1998, 39, 2933)。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、DMF等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸銅 (II) 等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジン等が挙げられる。本反応は、-10～100°C、とりわけ20～60°Cで好適に進行する。

#### [C法]



(式中、R<sup>21</sup>は-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-OR<sup>5</sup>または-COR<sup>6a</sup>を表し、R<sup>6a</sup>はアルコキシを表す。他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [V] を、化合物 [VI]、化合物 [VII] または化合物 [VIII] と反応させることで、本発明化合物 [Ia] に含まれる化合物 [I-C] を製造することができる。

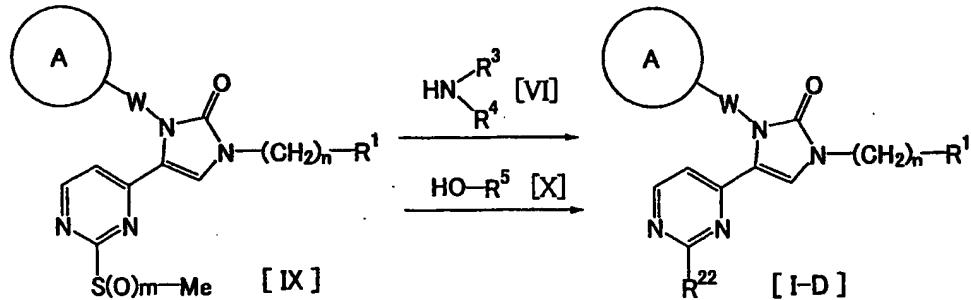
化合物 [V] と化合物 [VI] との反応は、溶媒中、触媒、塩基、および添加剤の存在下で実施することができる (Journal of Organic Chemistry, 61,

7240(1996)。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、ジオキサン等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム等が挙げられる。塩基としては、例えば、ナトリウム *t*-ブロキシド、カリウム *t*-ブロキシド、リチウム *t*-ブロキシド、トリエチルアミン等が挙げられる。添加剤としては、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル等が挙げられる。本反応は、30~150°C、とりわけ60~80°Cで好適に進行する。

化合物[V]と化合物[VI]との反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、THF、ジオキサン、DMF、トルエン、メタノール、エタノール等が挙げられる。本反応は、20~150°C、とりわけ70~100°Cで好適に進行する。

化合物[V]と化合物[VI]との反応は、溶媒中、一酸化炭素の共存下、触媒および添加剤の存在下で実施することができる(Tetrahedron, 55, 15, 393(1999))。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、トルエン、ジオキサン、DMF等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、ビス(トリフェニルホスфин)パラジウムジクロリド、テトラキス(トリフェニルホスphin)パラジウム等が挙げられる。添加剤としては、例えば、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フエロセン、1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、トリフェニルホスphin等が挙げられる。本反応は、30~250°C、とりわけ80~120°Cで好適に進行する。

#### [D法]



25 (式中、mは1または2を表し、 $\text{R}^{22}$ は $-\text{NR}^3\text{R}^4$ または $-\text{OR}^5$ を表す。他の

記号は前記と同一の意味を有する。)

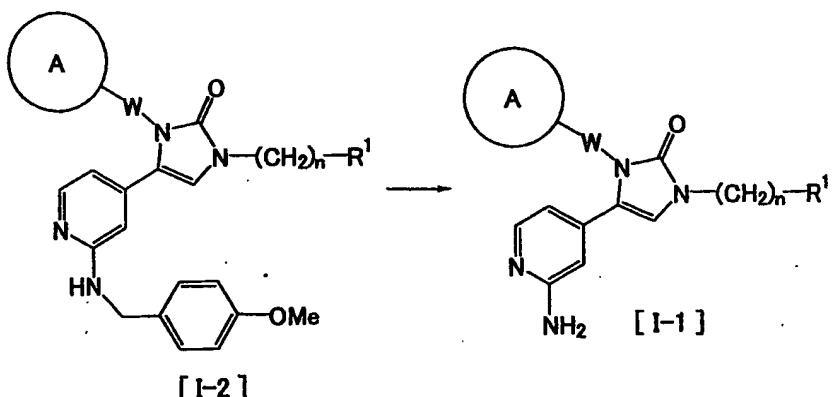
化合物 [IX] を、化合物 [VI] または化合物 [X] と反応させることで、本発明化合物 [Ia] に含まれる化合物 [I-D] を製造することができる。

化合物 [IX] と化合物 [VI] の反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、ジオキサン、THF、DMF、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。本反応は、0~150°C、とりわけ50~100°Cで好適に進行する。

化合物 [IX] と化合物 [X] との反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、  
10 例えば、THF、ジオキサン、DMF、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、カリウム t-ブトキシド、ブチルリチウム等が挙げられる。本反応は、-30~100℃、  
とりわけ0~30℃で好適に進行する。

上記で製造される化合物 [I a] は、適宜、通常知られる有機化学反応を用いて官能基の変換をして他の化合物 [I a] に誘導することもできる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよい。例えば、化合物 [I a] のR<sup>2</sup>における置換基の変換に関しては、下記（a法）～（g法）のようにして変換することができる。

(a) (i)



20

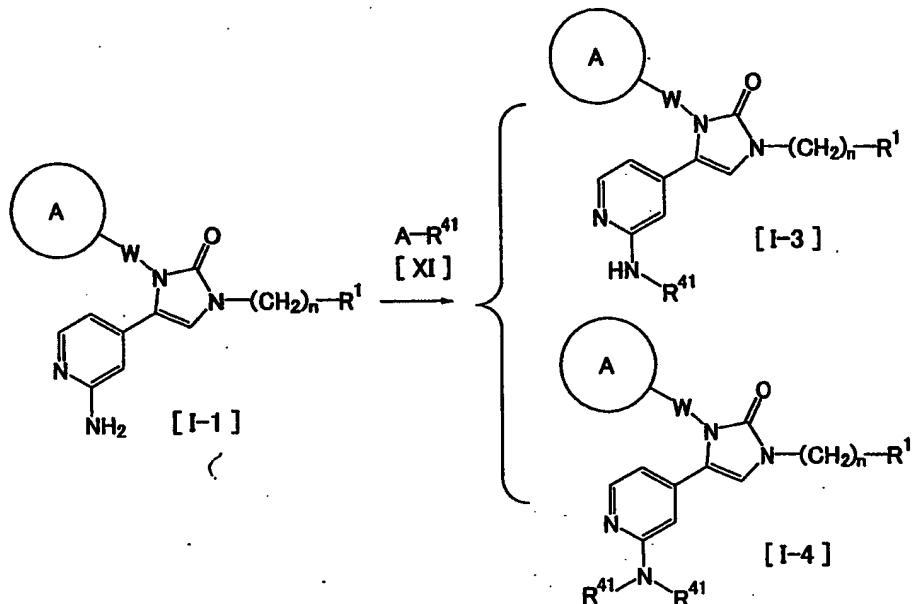
[ 1-2 ]

(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-2] とハロゲン化水素とを反応させることで、化合物 [I-1]

を製造することができる。ハロゲン化水素としては、フッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素が挙げられるが、このうち、臭化水素がとりわけ好ましい。本反応は、0～150℃、とりわけ60～80℃で好適に進行する。

(b法)



5

(式中、R<sup>41</sup>は置換されていてよいアルカノイル、アルキルスルホニル、置換されていてよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されていてよいフェニル置換カルボニル、または置換されていてよい複素環式基置換カルボニルを表す。Aはハロゲン原子または水酸基を表す。他の記号は前記と同一の意味を有する。)

10

化合物 [I-1] と化合物 [XI] を反応させることで、化合物 [I-3] および化合物 [I-4] を製造することができる。

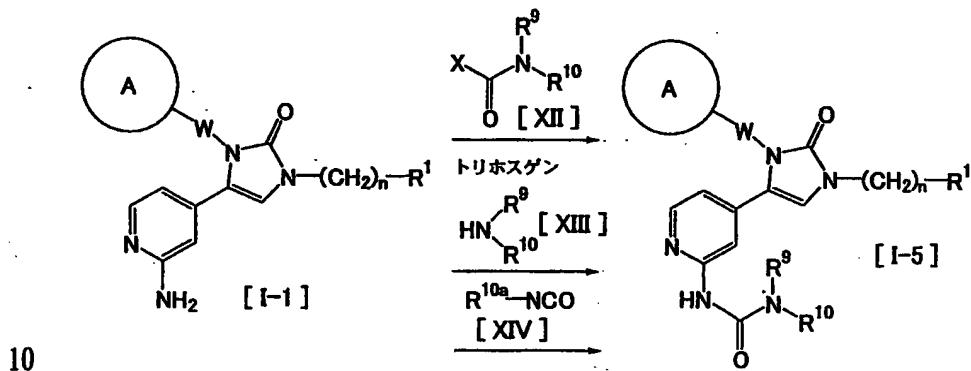
15

式 [XI] におけるAがハロゲン原子である場合、本反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF、DMF等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジン等が挙げられる。本反応は、-40～100℃、とりわけ-10～30℃で好適に進行する。また、Xにおけるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、この

うち、塩素、臭素がとりわけ好ましい。

式 [X I] におけるAが水酸基である場合、本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF、DMF等が挙げられる。縮合剤としては、例えば、1, 1' -カルボニルジイミダゾール、1, 3 -ジシクロヘキシカルボジイミド、1 - (3 -ジメチルアミノプロピル) - 3 -エチルカルボジイミド・塩酸塩等が挙げられる。本反応は、-40 ~ 100°C、とりわけ-10 ~ 30°Cで好適に進行する。

(c 法)



(式中、 $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ は互いに独立して水素原子またはアルキルを表す。 $\text{R}^1$   
 $^{10a}$ はアルキルを表す。Xはハロゲン原子を表す。他の記号は前記と同一の意味  
を有する。)

化合物 [I-1] を、化合物 [X I I] 、トリホスゲン/化合物 [X I I I]  
15 または化合物 [X I V] と反応させることで、化合物 [I-5] を製造するこ  
とができる。

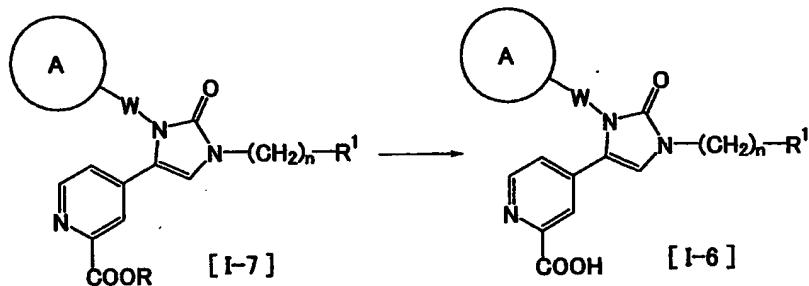
化合物 [I-1] と化合物 [X I I] とを、溶媒中で反応させることにより、  
化合物 [I-5] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及  
ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF等  
20 が挙げられる。式 [X I I] のXにおけるハロゲン原子としては、フッ素、塩  
素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、このうち、塩素がとりわけ好ましい。また、  
本反応は、-20 ~ 100°C、とりわけ10 ~ 60°Cで好適に進行する。

また、化合物 [I-1] とトリホスゲンとを、溶媒中、反応させた後、化合

物 [X III] を反応させることによって、化合物 [I-5] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF等が挙げられる。本反応は、-20 ~ 100°C、とりわけ10~60°Cで好適に進行する。

5 また、化合物 [I-1] と化合物 [XIV] を溶媒中で反応させることにより、R<sup>9</sup>が水素原子であってR<sup>10</sup>がアルキルである化合物 [I-5] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、THF、塩化メチレン、クロロホルム等が挙げられる。本反応は、-20~100°C、とりわけ10~60°Cで好適に進行する。

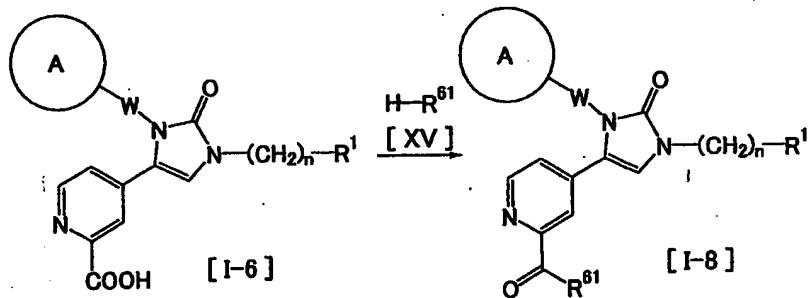
10 (d法)



(式中、Rはアルキルを表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-7] を常法により加水分解することによって、化合物 [I-6] を製造することができる。

15 (e法)

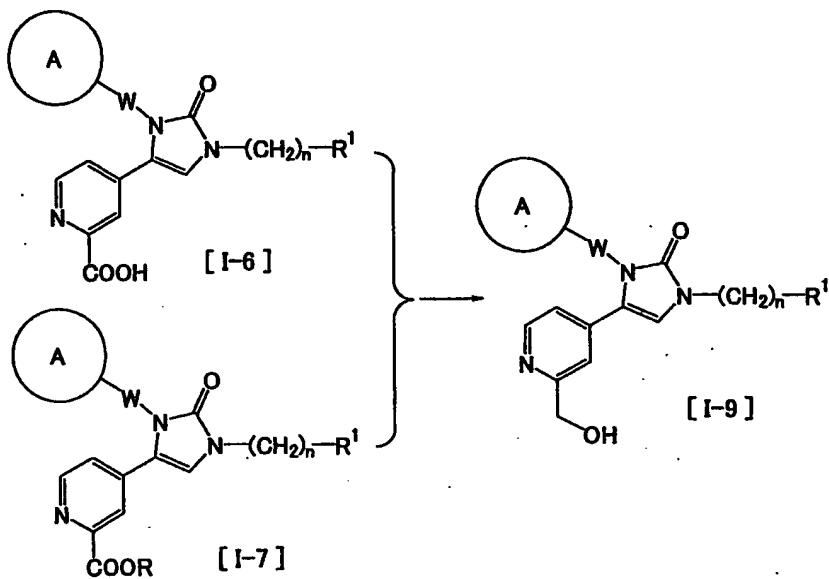


(式中、R<sup>61</sup>は置換されていてもよいアミノを表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-6] と化合物 [XV] とを、溶媒中、縮合剤の存在下で反応さ

ることにより、化合物 [I-8] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、DMF、THF等が挙げられる。縮合剤としては、例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 3-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩等が挙げられる。本反応は、-30～100°C、とりわけ0～70°Cで好適に進行する。

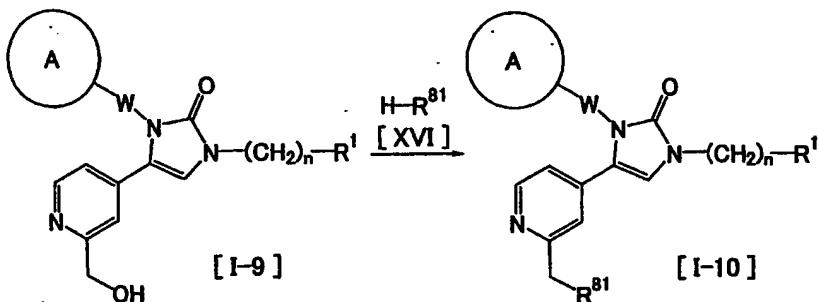
(f法)



10 (式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-6] または化合物 [I-7] を、溶媒中、還元することにより、化合物 [I-9] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、THF、ジエチルエーテル等が挙げられる。還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等が挙げられる。本反応は、-20～70°C、とりわけ0～40°Cで好適に進行する。

(g法)



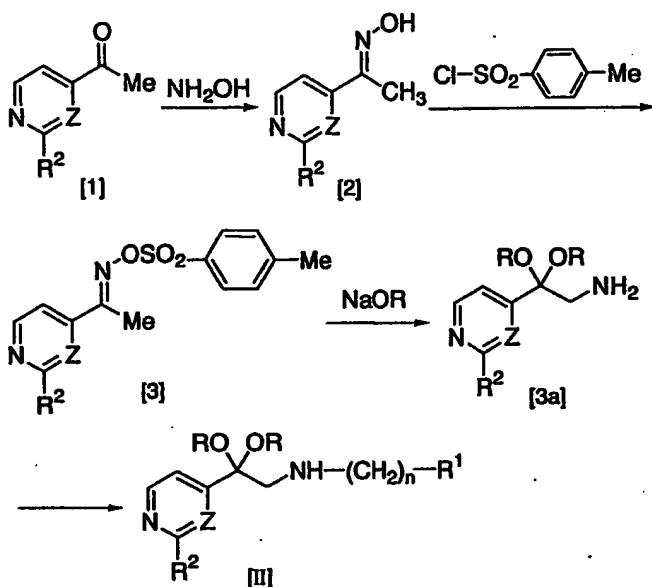
(式中、R<sup>81</sup>は置換されていてもよいアミノを表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

- 化合物 [I-9] と化合物 [XVI] とを、溶媒中、塩基および活性化剤の存在下で反応させることにより、化合物 [I-10] を製造することができる。
- 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、THF、クロロホルム、トルエン等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。活性化剤としては、例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等が挙げられる。本反応は、-10～60℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

上述の〔A法〕～〔D法〕または〔a法〕～〔g法〕に従って得られる本発明の化合物〔Ia〕は、所望により、薬理的に許容しうる塩に変換することもできる。薬理的に許容しうる塩への変換は、当業者に知られている方法に従つて行えばよい。

次に、上記方法において用いる原料化合物の製造方法について以下に説明する。

原料化合物〔II〕は、例えば、以下のようにして製造することができる。



(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [1] とヒドロキシルアミンから化合物 [2] を製造する反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、エタノール、メタノール等が挙げられる。本反応は、0～150℃、とりわけ60～80℃で好適に進行する。

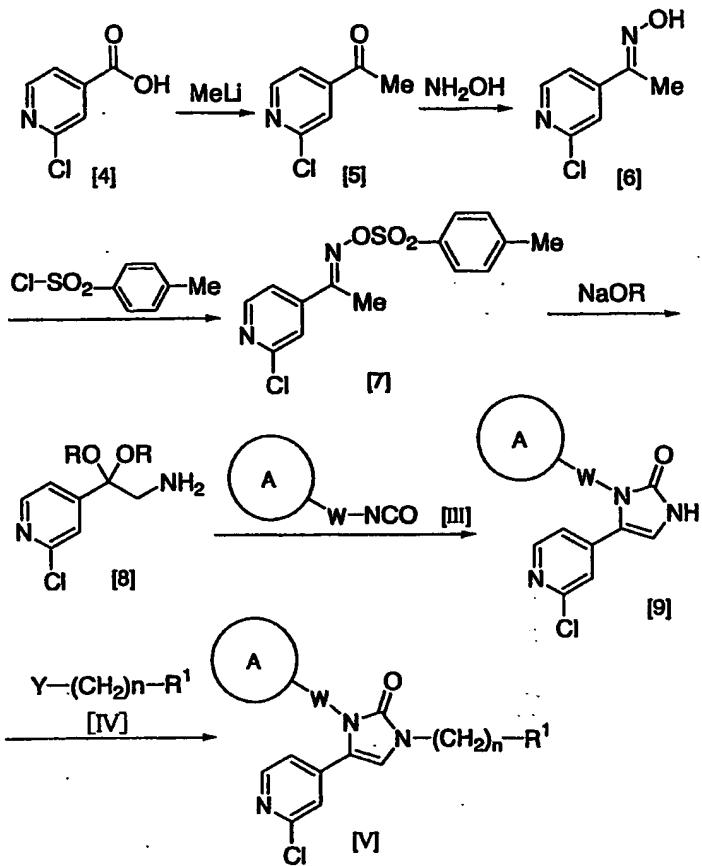
化合物 [2] とトリルクロリドから化合物 [3] を製造する反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF、トルエン等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。本反応は、-20～80℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

化合物 [3] から化合物 [3a] を製造する反応は、溶媒中、化合物 [3] とナトリウムアルコキシドとを反応させた後、酸で処理することにより実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、メタノール、エタノール、ジオキサン、THF、ジメトキシエタン等が挙げられる。酸としては、例えば、塩化水素等が挙げられる。本反応は、-20～60℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

化合物 [3a] から化合物 [I I] を製造する反応は、通常の還元的アルキ

ル化反応を用いて、対応するアルデヒドを反応することで実施することができる (Journal of Organic Chemistry, 61, 3849 (1996))。

原料化合物 [V] は、例えば、以下のようにして製造することができる。



5 (式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

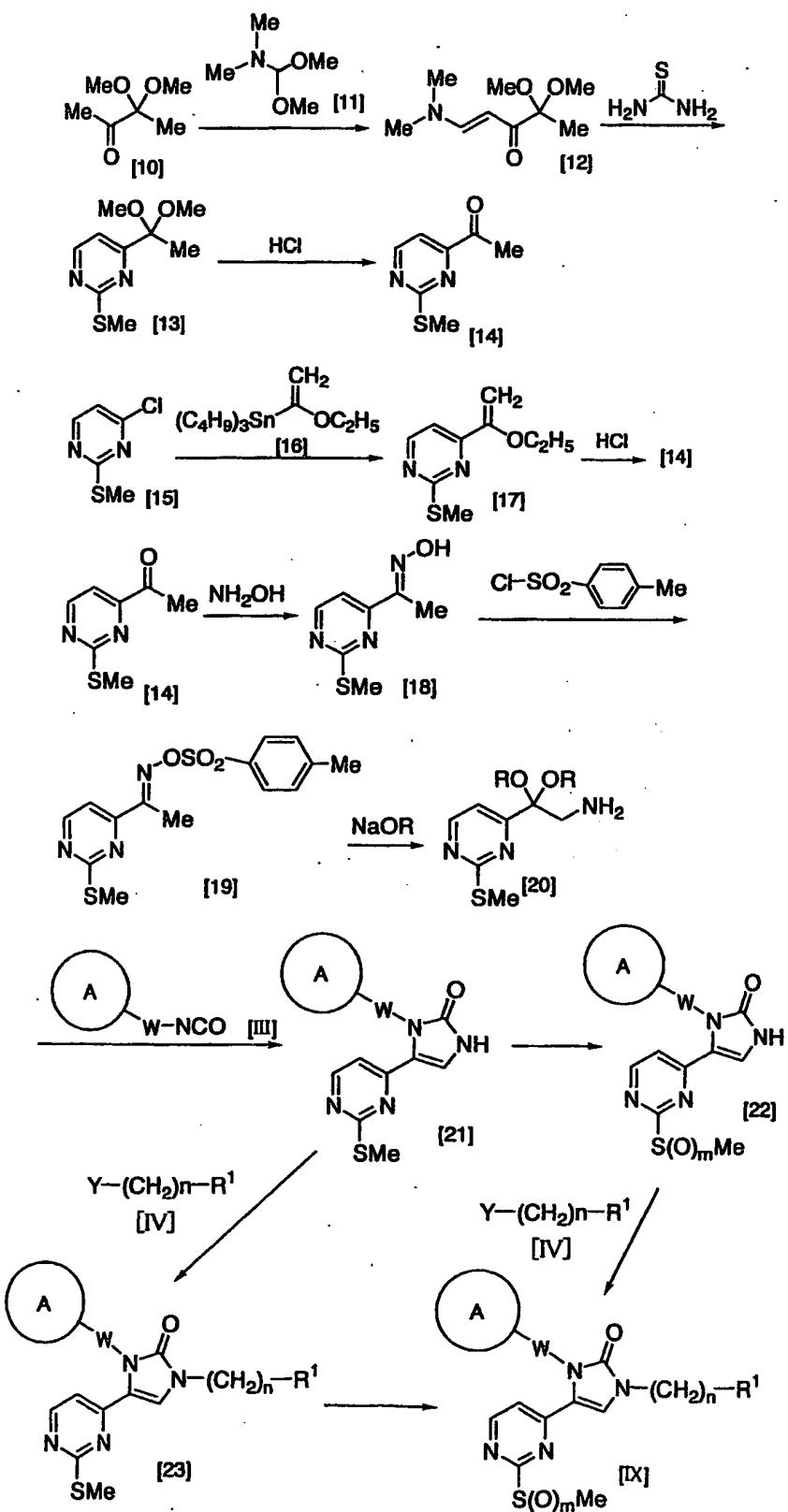
化合物 [4] とメチルリチウムから化合物 [5] を製造する反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等が挙げられる。本反応は、-90～0℃、とりわけ-60～-40℃で好適に進行する。

10 化合物 [5] から化合物 [6] および [7] を経て化合物 [8] を製造する方法は、上述した、化合物 [1] から化合物 [2] および [3] を経て化合物 [III] を製造する方法と同様にして実施することができる。

化合物 [8] と化合物 [III] から化合物 [9] を製造する反応は、上記[A法] と同様にして実施することができる。

化合物〔9〕と化合物〔IV〕から化合物〔V〕を製造する反応は、上記〔B法〕と同様にして実施することができる。

原料化合物〔IX〕は、例えば、以下のようにして製造することができる。



(式中、mは1または2を示し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物〔10〕と化合物〔11〕から化合物〔12〕を製造する反応は、溶媒中または無溶媒で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、トルエン、キシレン、ジオキサン等が挙げられる。  
5 本反応は、50～150℃、とりわけ80～120℃で好適に進行する。

化合物〔12〕から化合物〔13〕を製造する反応は、溶媒中、化合物〔12〕とチオ尿素とを塩基存在下で反応させた後、アルキル化剤を反応させることにより実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、メタノール、THF、ジオキサン等が挙げられる。  
10

塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、カリウムt-ブトキシド等が挙げられる。アルキル化剤としては、例えば、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル等が挙げられる。本反応は、0～100℃、とりわけ30～70℃で好適に進行する。

15 化合物〔13〕から化合物〔14〕を製造する反応は、溶媒中、酸の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、水、アセトン、THF、ジオキサン等が挙げられる。酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。本反応は、-10～80℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

20 化合物〔14〕は、化合物〔15〕から化合物〔17〕を経て製造することもできる。

化合物〔15〕と化合物〔16〕から化合物〔17〕を製造する反応は、溶媒中、触媒の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、DMF、トルエン、キシレン等が挙げられる。  
25 触媒としては、例えば、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロライド、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等が挙げられる。本反応は、50～150℃、とりわけ70～90℃で好適に進行する。

化合物〔17〕から化合物〔14〕を製造する反応は、上述した、化合物〔13〕から化合物〔14〕を製造する反応と同様にして実施することができる。

化合物〔14〕から化合物〔18〕および〔19〕を経て化合物〔20〕を製造する方法は、上述した、化合物〔1〕から化合物〔2〕および〔3〕を経て化合物〔II〕を製造する方法と同様にして実施することができる。

化合物〔20〕と化合物〔III〕から化合物〔21〕を製造する反応は、上記〔A法〕と同様にして実施することができる。

化合物〔21〕から化合物〔22〕を製造する反応は、溶媒中、酸化剤を用いて実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、水、メタノール、THF、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン等が挙げられる。酸化剤としては、オキソン（商品名、DuPont社製）、3-クロロ過安息香酸、過酸化水素等が挙げられる。本反応は、  
-20～60℃、とりわけ-10～30℃で好適に進行する。

化合物〔22〕と化合物〔IV〕から化合物〔IX〕を製造する反応は、上記〔B法〕と同様にして実施することができる。

化合物〔IX〕は、化合物〔21〕から化合物〔23〕を経て製造することもできる。

化合物〔21〕と化合物〔IV〕から化合物〔23〕を製造する反応は、上記〔B法〕と同様にして実施することができる。

化合物〔23〕から化合物〔IX〕を製造する反応は、化合物〔21〕から化合物〔22〕を製造する反応と同様にして実施することができる。

なお、上記の製造において、必要に応じて官能基の保護および脱保護をすることができる。その官能基の保護基としては通常の有機合成化学で使用されるものを使用することができ、その例としては例えば、“プロテクティブ グループ イン オーガニック シンセシス” (“Protective Groups in Organic Synthesis” T. W. Greene, P. M. G. Wuts, John Wiley and Sons 1991) 等に記載のものが挙げられる。保護基の導入、脱保護の条件としては、例えば、同書記載の方法が挙げられる。

また、上記の製造において、製造される各化合物および各中間体は、通常の方法、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。

再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル溶媒、酢酸エチル等のエステル

溶媒、トルエン等の芳香族溶媒、アセトン等のケトン溶媒、ヘキサン等の炭化水素溶媒、水等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、本発明の化合物[I]、[Ia]および[Ib]は常法に従って薬学上許容される塩にすることができ、その後再結晶等を行うこともできる。

5

### 実施例

以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

本明細書において使用される下記略号は、それぞれ下記の通りの意味を表す。

10 Me : メチル

Et : エチル

THF : テトラヒドロフラン

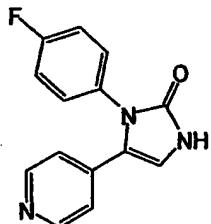
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

t- : tert-

15

### 実施例 1

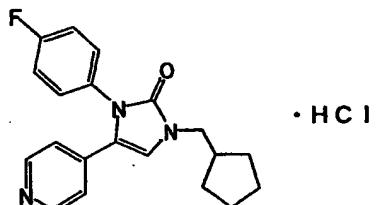
1-(4-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン



20 2, 2-ジエトキシ-2-ピリジン-4-イルエチルアミン（参考例2で得られる化合物）3. 00 g を THF 30 ml に溶かした溶液を水冷し、4-フルオロフェニルイソシアナート 1. 97 g を滴下した。滴下後、反応液を減圧濃縮し、得られた残留物に濃塩酸 30 ml を加えて室温にて終夜攪拌した。氷冷した 2N NaOH 水溶液 180 ml に反応液を加えて中和し、析出晶を濾取後、水およびエーテルで洗浄した。60℃にて通風乾燥し、標記化合物 3. 10 g を無色結晶として得た。融点：261℃（分解）。

## 実施例 2

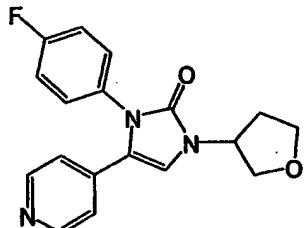
1-シクロペンチルメチル-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン・塩酸塩



- 5 1-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン(実施例1の化合物) 128mg、シクロペンチルメタノール 61μl、トリフェニルホスфин 197mg、アゾジカルボン酸ジエチル 295μlを塩化メチレン 2.5mlに溶かし、室温にて24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロ
- 10 ホルム:酢酸エチル=19:1)によって精製し、得られた化合物を塩酸で処理し、標記化合物 75mg を粉末として得た。

## 実施例 3

1-(オキソラン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン

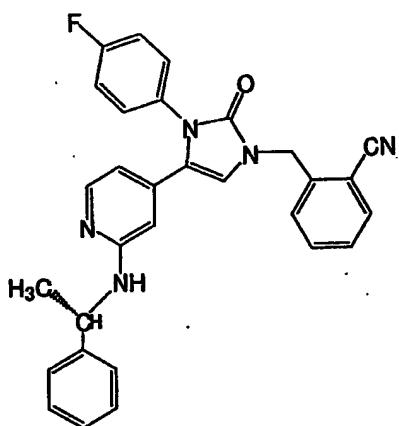


15

対応原料化合物を、実施例2と同様に処理することにより、標記化合物を得た。融点: 132-134°C。

## 実施例 4

- 1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-[ (2-(1-(S)-フェニルエチルアミノ)ピリジン-4-イル)]-4-イミダゾリン-2-オン



4 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) -  
1 - (2 - シアノベンジル) - 4 - イミダゾリン - 2 - オン [参考例 1 (6) の化  
合物] 50 mg、(S) - (-) -  $\alpha$  - メチルベンジルアミン 79  $\mu$  l、酢酸パラ  
5 ジウム 5.5 mg、2, 2' - ピス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビ  
ナフチル 1.5 mg、ナトリウム t - プトキシド 1.7 mg をトルエン 1 ml に懸  
濁し、窒素気流下、70 °C にて 18 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで  
希釈し、不溶物をセライトろ過で除去した。ろ液に 6 N 塩酸水を加え、分液後、  
10 水層を重曹水でアルカリとした。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、  
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、標記化合物 3  
8 mg を無色粉末として得た。

#### 実施例 5 - 1 2

対応原料化合物を、実施例 4 と同様に処理することにより、表 1 記載の化合  
15 物を得た。

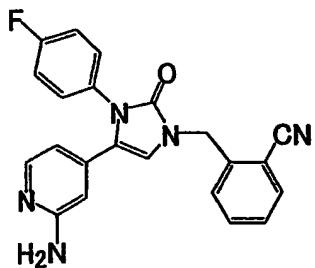
第1表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	物理恒数等
5	2-シアノフェニル	4-メトキシベンジルアミノ	融点 167°C
6	2-シアノフェニル	2-チエニルメチルアミノ	融点 171°C
7	2-シアノフェニル	(S)-1-t-ブトキシカルボニル エチルアミノ	融点 191-193°C
8	2-シアノフェニル	イソプロピルアミノ	融点 170-171°C
9	2-シアノフェニル	アリルアミノ	融点 163°C
10**	2-メトキシフェニル	2-ピリジルメチルアミノ	融点 248-250°C
11	2-フルオロフェニル	2-(2-ピリジル)エチルアミノ	融点 132-134°C
12**	2-トリフルオロメチ ルフェニル	2-(2-ピリジル)エチルアミノ	粉末

\*\* : 2 塩酸塩

## 実施例 1 3

4 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 1 - (2 - シアノベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - イミダゾリン - 2 - オン

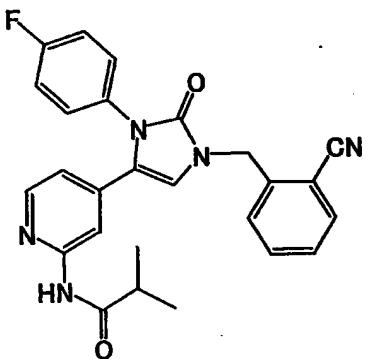


1 - (2 - シアノベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [2 - (4 - メトキシベンジルアミノ) ピリジン - 4 - イル] - 4 - イミダゾリン - 2 - オ

ン（実施例 5 の化合物）1. 5 g に 2.5% 臭化水素-酢酸溶液 3 ml を加え、70 °C にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を重曹水でアルカリとした。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 20 : 1）で精製し、標記化合物 5.72 mg を無色結晶として得た。  
5 融点：182–183 °C。

## 実施例 14

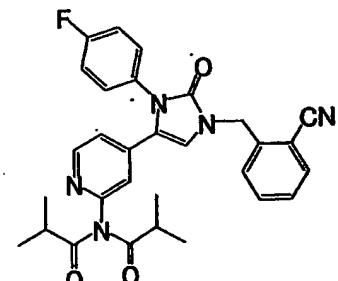
4-(2-N-イソブチロイルアミノピリジン-4-イル)-1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン



10

## 実施例 15

4-(2-N,N-ジイソブチロイルアミノピリジン-4-イル)-1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン



15

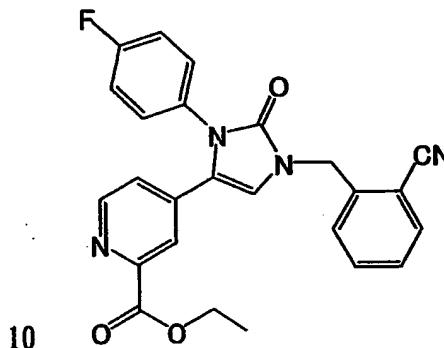
4-(2-アミノピリジン-4-イル)-1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン（実施例 13 の化合物）

5.0 mg とイソブチロイルクロリド 20 μl の塩化メチレンの懸濁液を氷冷し、

トリエチルアミン 5.4 μl を滴下後、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：アセトン = 20 : 1）により精製し、標記化合物（実施例 14）2.2 mg を無色結晶として、標記化合物（実施例 15）1.0 mg を無色結晶として、それぞれ得た。融点：196°C（実施例 14）、185–187°C（実施例 15）。

#### 実施例 16

4-(2-エトキシカルボニルピリジン-4-イル)-1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン

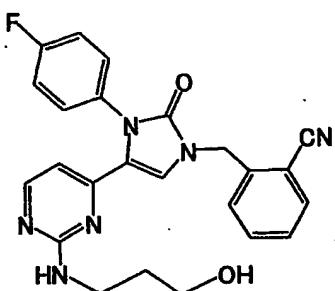


10

4-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-シアノベンジル)-4-イミダゾリン-2-オン [参考例 1 (6) の化合物] 1 g、酢酸パラジウム 5.5 mg、1, 1' - ピス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン 13.7 mg、酢酸ナトリウム 6.08 mg をエタノール 20 ml に懸濁し、一酸化炭素雰囲気下、80°C にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して酢酸エチルに懸濁し、活性炭処理後、ろ過した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2）にて精製し、標記化合物 8.87 mg を無色結晶として得た。融点：164°C。

#### 実施例 17

2-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-[2-(3-ヒドロキプロピルアミノ) ピリミジン-4-イル]-4-イミダゾリン-2-オン



- 1 - (2 - シアノベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (2 - メチルスルフィニルピリミジン - 4 - イル) - 4 - イミダゾリン - 2 - オン (参考  
例 6 (2) または参考例 7 (2) の化合物) 70 mg、3 - アミノプロパノール 60.  
5 mg、ジオキサン 2 ml の混合物を 80°C で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 19 : 1)  
により精製後、エーテルより結晶化して、標記化合物 4 4. 6 mg を得た。融点：  
166 - 167°C。

#### 実施例 18 - 24

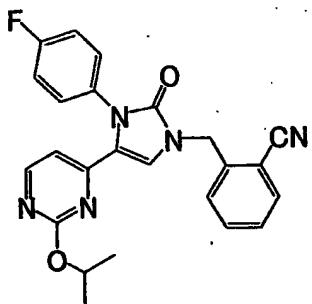
- 10 対応原料化合物を、実施例 17 と同様に処理することにより、第 2 表の化合物  
を得た。

第2表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	物理恒数等
			融点
18	2-シアノフェニル	2-フリルメチルアミノ	174-175°C
19	2-シアノフェニル	3-メトキシプロピルアミノ	168-169°C
20	2-シアノフェニル	イソブチルアミノ	145-146°C
21	2-シアノフェニル	アリルアミノ	189-190°C
22	2-シアノフェニル	4-ヒドロキシブチルアミノ	166-167°C
23	2-メトキシフェニル	イソプロピルアミノ	171-172°C
24	2-フルオロフェニル	イソプロピルアミノ	120-122°C

## 実施例 25

1 - (2-シアノベンジル) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 4 - (2-イソプロポキシピリミジン-4-イル) - 4-イミダゾリン-2-オン



- 1 - (2 - シアノベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (2 -  
メチルスルフィニルピリミジン - 4 - イル) - 4 - イミダゾリン - 2 - オン (参  
考例 6 (2) または参考例 7 (2) の化合物) 100 mg をイソプロパノール 5 ml  
5 に懸濁し、水素化ナトリウム 26.3 mg を加えて室温で 5 時間攪拌した。反  
応液にクエン酸水溶液、重曹水を順次加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機  
層を洗浄、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ  
ロホルム : メタノール = 30 : 1) により精製して、標記化合物 6.8 mg を粉  
末として得た。
- 10 実施例 26 ~ 79

参考例 1 (5) の化合物と対応原料化合物を、実施例 2 または参考例 1 (6)  
と同様の方法で N - アルキル化し、続いて実施例 4 と同様の方法でアミノ化す  
ることによって、第 3 表～第 6 表に記載の化合物を得た。

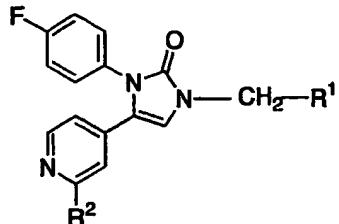
第3表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS
			(M+H) <sup>+</sup>
26	2-シアノフェニル	ベンジルアミノ	476
27	2-シアノフェニル	シクロプロピルアミノ	426
28	2-シアノフェニル	2-フリルメチルアミノ	466
29	2-シアノフェニル	2-ピリジルメチルアミノ	477
30	2-シアノフェニル	シクロペンチルアミノ	454
31	2-シアノフェニル	4-クロロベンジルアミノ	510
32	2-シアノフェニル	2-メトキシベンジルアミノ	506
33	2-シアノフェニル	3-メトキシベンジルアミノ	506
34	2-シアノフェニル	3-ピリジルメチルアミノ	477
35	2-シアノフェニル	2-メチルピリシン-4-イルメチルアミノ	491
36	2-シアノフェニル	2-(2-ピリジル)-エチルアミノ	491
37	2-シアノフェニル	(4-メチル-1-ピペラジニル)アミノ	484
38	2-シアノフェニル	3-メトキシプロピルアミノ	458
39	2-シアノフェニル	3-プロポキシプロピルアミノ	486

第4表

実施例	$R^1$	$R^2$	MS
			$(M+H)^+$
40	2-シアノフェニル	シクロプロピルメチルアミノ	440
41	2-シアノフェニル	3-イソプロポキシプロピルアミノ	486
42	2-フルオロフェニル	2-ピリジルメチルアミノ	470
43**	2-トリフルオロメチルフェニル	2-ピリジルメチルアミノ	520
44	2-シアノフェニル	イソブチルアミノ	442
45	2-シアノフェニル	2-エトキシエチルアミノ	458
46	2-トリフルオロメチルフェニル	イソプロピルアミノ	471
47	2-フルオロフェニル	イソプロピルアミノ	421
48	2-メトキシフェニル	イソプロピルアミノ	433
49	2-フルオロフェニル	イソブチルアミノ	435
50	2-メトキシフェニル	イソブチルアミノ	447
51	2-シアノフェニル	t-ブチルアミノ	442
52	2-シアノフェニル	4-テトラヒドロピラニルアミノ	470
53	2-シアノフェニル	(S)-1-(2-ピリジル)エチルアミノ	491

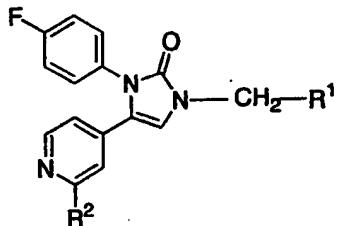
\*\* : 2 塩酸塩



第5表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS
			(M+H) <sup>+</sup>
54	2-フルオロフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	477
55	4-メトキシフェニル	イソプロピルアミノ	433
56	2-シアノフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	484
57	4-メトキシフェニル	(S)-1-(2-ピリジル)エチルアミノ	495
58	2-フルオロフェニル	4-メトキシベンジルアミノ	499
59	cis-4-メトキシメトキシシクロヘキシル	イソブチルアミノ	483
60	cis-4-メトキシメトキシシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	524
61	cis-4-メトキシメトキシシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	469
62	2-フルオロフェニル	(1-メチル-4-ピペリジル)アミノ	476
63	2-フルオロフェニル	(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)アミノ	562
64	2-シアノフェニル	(1-メチル-4-ピペリジル)アミノ	483
65*	シクロペンチル	イソプロピルアミノ	395
66	シクロペンチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	451
67*	4-テトラヒドロピラニル	イソプロピルアミノ	411

\*: 1 塩酸塩 ; \*\*: 2 塩酸塩

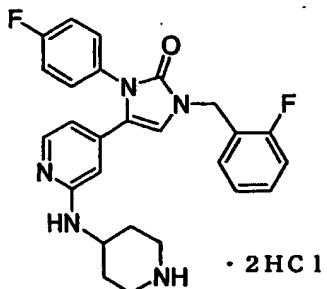


第6表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS
			(M+H) <sup>+</sup>
68*	4-テトラヒドロピラニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアミノ	467
69	2-メトキシエチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアミノ	427
70	メトキシメチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアミノ	413
71	メトキシメチル	イソプロピルアミノ	357
72	メチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアミノ	383
73*	エチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアミノ	397
74	イソプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアミノ	411
75**	イソプロピル	trans-4-アミノシクロヘキシリアミノ	410
76*	イソプロピル	trans-4-アセチルアミノ-シクロヘキシリアミノ	452
77*	N-イソプロピルカルバモイルメチル	イソプロピルアミノ	412
78**	イソプロピル	trans-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシリアミノ	438
79**	イソプロピル	trans-4-カルバモイルメチルアミノ-シクロヘキシリアミノ	467

\*: 1 塩酸塩 ; \*\*: 2 塩酸塩

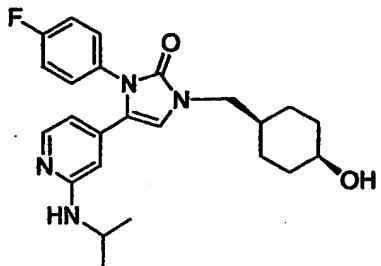
## 実施例 80



実施例 6 3 の化合物 1 4 6 mg に酢酸エチル 0. 2 ml、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 1. 7 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え粉末を濾取して、標題化合物 1 2 8 mg を得た。

### 5 MS 462 ( $[M+H]^+$ )

#### 実施例 8 1



実施例 6 1 の化合物 1 4 8 mg をメタノール 2 ml に溶解し濃塩酸 1 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、4 N NaOH 水溶液で中和し、

10 クロロホルムで抽出した。乾燥、濃縮後、ジエチルエーテルおよびジイソプロピルエーテルを加えて粉末を濾取して、標記化合物 5 8 mg を得た。

### MS 425 ( $[M+H]^+$ )

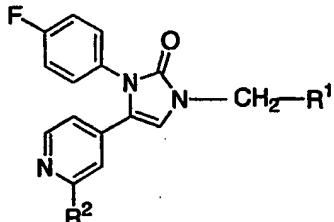
#### 実施例 8 2 ~ 10 7

上記実施例 2 6 ~ 7 9 の化合物またはそれと同様の方法で得られた対応原料化合物を、実施例 8 0 または実施例 8 1 と同様に処理することにより、第 7 表~第 9 表の化合物を得た。

第7表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS
			(M+H) <sup>+</sup>
82**	4-ピペリジル	イソプロピルアミノ	410
83**	2-シアノフェニル	4-ピペリジルアミノ	469
84	cis-4-ヒドロキシクロヘキシル	イソブチルアミノ	439
85**	cis-4-アミノシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	424
86**	cis-4-アミノシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	480
87	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	481
88	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル	(1-メチル-4-ピペリジル)アミノ	480
89	trans-4-アミノシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	480
90**	4-ピペリジル	イソブチルアミノ	424
91**	4-ピペリジル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	466
92**	trans-4-アミノシクロヘキシル	イソブチルアミノ	438
93**	cis-4-アミノシクロヘキシル	イソブチルアミノ	438
94***	cis-4-アミノシクロヘキシル	4-ピペリジルアミノ	465

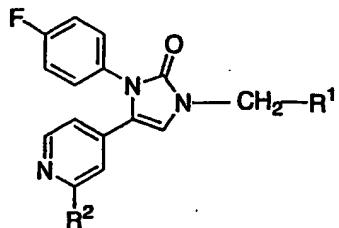
\*\* : 2 塩酸塩 ; \*\*\* : 3 塩酸塩



第8表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS
			(M+H) <sup>+</sup>
95**	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル	4-ピペリジルアミノ	466
96***	trans-4-アミノシクロヘキシル	4-ピペリジルアミノ	465
97**	trans-4-アミノシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	424
98**	2-フルオロフェニル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	476
99**	2-シアノフェニル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	483
100*	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	425
101*	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	イソブチルアミノ	439
102*	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	481
103	1-ヒドロキシシクロプロピル	イソプロピルアミノ	383
104*	1-ヒドロキシシクロプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	439

\* : 1 塩酸塩 ; \*\* : 2 塩酸塩 ; \*\*\* : 3 塩酸塩



第9表

実施例	R <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
105	メトキシメチル	412
106**	2-メトキシエチル	426
107**	エチル	396

\*\* : 2 塩酸塩

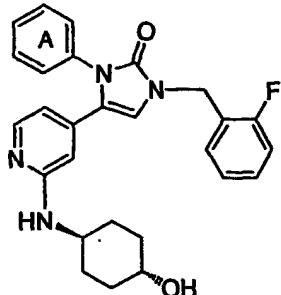
## 実施例 108～126

5 参考例 8 の化合物と対応イソシアナートを実施例 1 と同様に反応させて環化し、さらに対応アミンを実施例 4 と同様に反応させることにより、第 10 表および第 11 表の化合物を得た。

第10表

実施例	環A	MS (M+H) <sup>+</sup>
108	フェニル	459
109*	2-フルオロフェニル	477
110*	3-フルオロフェニル	477
111*	3, 4-ジフルオロフェニル	495
112*	2, 4-ジフルオロフェニル	495
113*	4-クロロフェニル	493
114*	4-メチルフェニル	473
115*	4-メトキシフェニル	489
116*	3-メトキシフェニル	489
117*	4-フルオロベンジル	491
118*	3-トリフルオロメチルフェニル	527
119*	3-クロロフェニル	493
120*	3-メチルフェニル	473
121*	4-フルオロ-3-メトキシフェニル	507
122*	3-ヒドロキシフェニル	475
123*	2-チエニル	465

\*: 1 塩酸塩

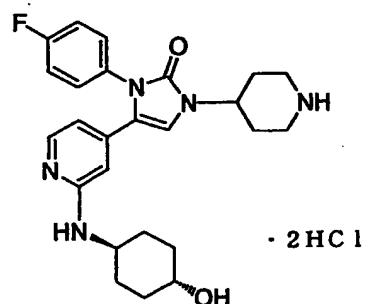


第11表

実施例	R <sup>2</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
124*	イソプロピルアミノ	439
125*	イソブチルアミノ	453
126**	(1-メチル-4-ピペリジル)アミノ	494

\* : 1 塩酸塩 ; \*\* : 2 塩酸塩

### 実施例 127



5

参考例 9 の化合物を実施例 4 と同様にしてアミノ化し、次いで実施例 80 と同様にして処理することにより、標題化合物を得た。

MS 452 (M+H)<sup>+</sup>

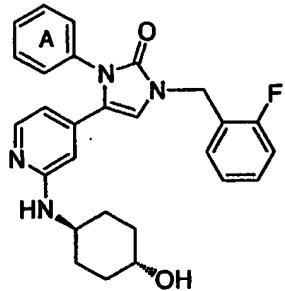
### 実施例 128～141

- 10 参考例 8 または参考例 10 の化合物と対応原料化合物とを実施例 4 と同様にしてアミノ化し、次いで実施例 1 と同様にして対応イソシアナートと処理して環化することにより、第12表および第13表の化合物を得た。

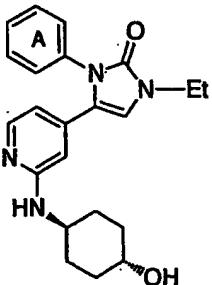
第12表

実施例	環A	MS ( $[M+H]^+$ )
128*	3-アミノ-4-フルオロフェニル	492
129*	3-アミノフェニル	474
130*	3-ヒドロキシメチルフェニル	489
131*	2-アミノフェニル	474
132*	2-ニトロフェニル	504
133*	4-フルオロ-2-ニトロフェニル	522
134*	2-シアノフェニル	484
135*	3, 5-ジフルオロフェニル	495
136*	2-カルバモイルフェニル	502

\*: 1 塩酸塩



第13表

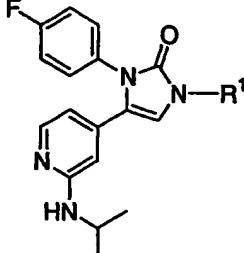
		
実施例	環A	MS ( $[M+H]^+$ )
137*	3-クロロフェニル	413
138*	3-メチルフェニル	393
139*	3,4-ジフルオロフェニル	415
140*	4-クロロフェニル	413
141*	2-シアノフェニル	404

\* : 1 塩酸塩

### 5 実施例142～156

参考例11の化合物と対応原料化合物を参考例8と同様にしてN-アルキル化し、次いで実施例1と同様にして対応イソシアナートと処理して環化することにより、第14表および第15表の化合物を得た。

第14表

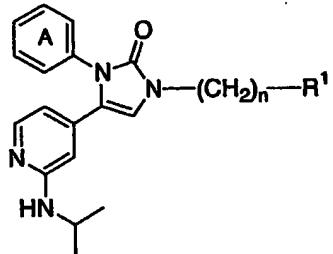
		
実施例	R <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
142*	4-テトラヒドロピラニル	397
143**	1-メチル-4-ピペリジル	410
144*	シクロヘキシル	395
145*	シクロペンチル	381
146*	シクロブチル	367
147*	4-ピペリジル	396

\* : 1 塩酸塩 ; \*\* : 2 塩酸塩

第15表

実施例	環A	n	R <sup>1</sup>	MS
				(M+H) <sup>+</sup>
148*	フェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	407
149*	3-フルオロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	425
150*	3-クロロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	441
151*	3-メチルフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	421
152*	3-メトキシフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	437
153*	2,4-ジフルオロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	443
154*	3,4-ジフルオロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	443
155*	4-クロロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	441
156*	2-カルバモイルフェニル	0	イソプロピル	380

\*: 1 塩酸塩



## 実施例 157～161

実施例 147 の化合物を用いて、実施例 14 と同様に対応原料化合物と反応してアシリル化することで、第 16 表の実施例 157 および 158 の化合物を得た。

また、実施例 147 の化合物を用いて、参考例 10 と同様に対応原料化合物と反応して N-アルキル化することで、第 16 表の他の化合物を得た。なお、実施例 160 の化合物の合成では、対応原料化合物としてプロモ酢酸 t-ブチルを用い、反応後、実施例 80 と同様の条件でエステルを加水分解した。

第 16 表

実施例	R <sup>a</sup>	MS ([M+H] <sup>+</sup> )
157*	アセチル	438
158*	エトキシカルボニル	468
159**	カルバモイルメチル	453
160**	カルボキシメチル	454
161**	N-メチルカルバモイルメチル	467

\* : 1 塩酸塩 ; \*\* : 2 塩酸塩

## 実施例 162～168

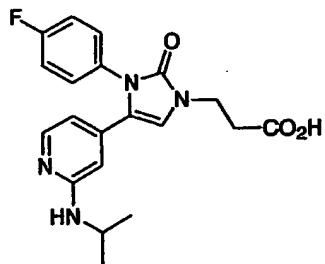
参考例 11 の化合物を用いて、参考例 10 と同様に対応原料化合物と反応して N-アルキル化し、続いて実施例 1 と同様にして環化することで、第 17 表の化合物を得た。

第17表

実施例	環A	MS ( $[M+H]^+$ )
162*	3-フルオロフェニル	370
163*	3-クロロフェニル	386
164*	3-メチルフェニル	366
165*	3-トリフルオロメチルフェニル	420
166*	フェニル	352
167*	2,4-ジフルオロフェニル	388
168*	4-クロロフェニル	386

\*: 1 塩酸塩

## 実施例169

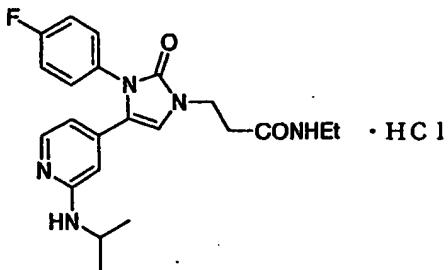


5

参考例12の化合物2. 1.2 gを実施例1と同様にして環化し、同時にt-ブチルエステルを加水分解することで、標題化合物1. 2.8 gを得た。

MS 385 ( $[M+H]^+$ )

## 実施例170



- (1) 実施例 169 の化合物 100 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 48 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 60 mg、塩化メチレン 1 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に 5 2 N エチルアミン-THF 溶液 1 ml を加え室温で終夜攪拌した。反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られる残渣にジエチルエーテルを加えて無色結晶を濾取した。
- (2) (1) で得られた化合物をクロロホルム-メタノールの混合溶媒 2 ml に溶かし、4 N 塩酸-酢酸エチル 0.2 ml を加えた後、減圧濃縮した。残渣に 10 酢酸エチルを加えて濾取することにより、標題化合物 75 mg を得た。

MS 412 ( $[M+H]^+$ )

実施例 171～173

実施例 169 の化合物を実施例 170 と同様にして対応アミンと反応させることで、第 18 表の化合物を得た。

15

第 18 表

実施例	$NR^bR^c$	MS ( $[M+H]^+$ )
171*	アミノ	384
172*	メチルアミノ	398
173*	ジメチルアミノ	412

\* : 1 塩酸塩

## 実施例 174～178

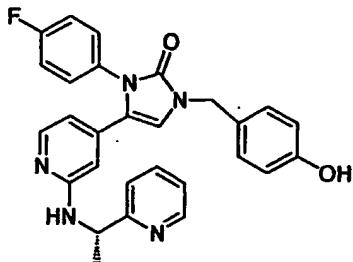
参考例 11 の化合物を実施例 1 と同様に対応イソシアナートと反応させることによって、第 19 表の化合物を得た。

第 19 表

実施例	環 A	MS ( $[M+H]^+$ )
174*	3, 4-ジフルオロフェニル	331
175*	4-メトキシフェニル	325
176*	3-トリフルオロメチルフェニル	363
177*	3-クロロフェニル	329
178*	3-メチルフェニル	309

5 \* : 1 塩酸塩

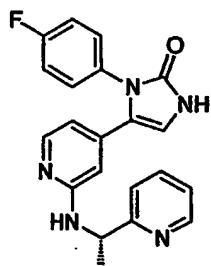
## 実施例 179



実施例 57 の化合物 490 mg を 25% HBr - 酢酸溶液 5 ml に加え、70°C  
10 にて 15 時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、重曹水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色粉末として標題化合物 237 mg を得た。

MS 482 ( $[M+H]^+$ )

## 実施例 180



実施例 179 の化合物 200 mg に 25% HBr - 酢酸溶液 2 ml を加え、8  
5 0°C にて 3 日間加熱攪拌した。反応液を冷却後、重曹水を加えてアルカリ性とし、  
酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃  
縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色粉末として  
標題化合物 71 mg を得た。

MS 376 ( $[M+H]^+$ )

## 10 実施例 181 ~ 183

実施例 55 の化合物を用いて、実施例 179 および実施例 180 と同様にして  
反応することで、第 20 表の実施例 181 および実施例 182 の化合物を得た。  
また、実施例 55 と同様にして、イソブチルアミノ基を有する対応化合物を合成  
し、続いて実施例 180 と同様にして反応することで、実施例 183 の化合物を  
15 得た。

第 20 表

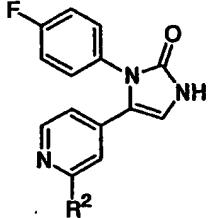
実施例	$R^1$	n	$R^2$	MS ( $[M+H]^+$ )
181	4-ヒドロキシフェニル	1	イソプロピルアミノ	419
182	水素原子	0	イソプロピルアミノ	313
183	水素原子	0	イソブチルアミノ	327

## 実施例 184 および 185

実施例 70 の化合物または実施例 105 の化合物を用いて、実施例 179 と同様の条件 (HBr - 酢酸の代わりに濃塩酸を使用した) で反応することで、第 2 表の化合物を得た。

5

第 2 表

		
実施例	R <sup>2</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
184	trans-4-ヒドロキシクロヘキシリルアミノ	369
185	trans-4-アミノシクロヘキシリルアミノ	368

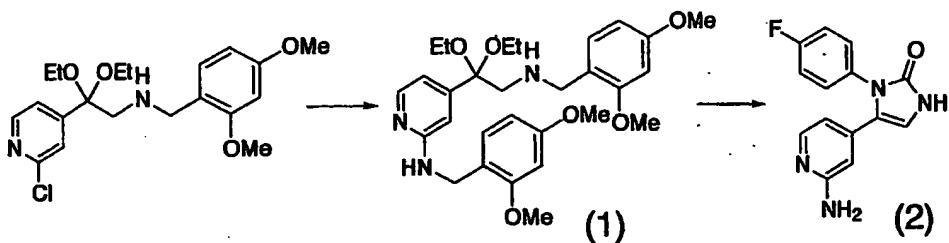
## 実施例 186 ~ 197

参考例 13 の化合物を実施例 4 と同様にしてアミノ化し、次いで実施例 1 と同様に対応イソシアナートと反応させ、必要に応じて常法に従ってアセチル化することによって、第 22 表の化合物を得た。

第22表

実施例	環A	R <sup>2</sup>	MS
			(M+H) <sup>+</sup>
186	3-フルオロフェニル	イソブチルアミノ	327
187	3-フルオロフェニル	イソプロピルアミノ	313
188	2, 4-ジフルオロフェニル	イソプロピルアミノ	331
189	2-フルオロフェニル	イソプロピルアミノ	313
190	2, 4-ジフルオロフェニル	イソブチルアミノ	345
191	3-メトキシフェニル	イソプロピルアミノ	325
192	フェニル	イソプロピルアミノ	295
193	2-フルオロフェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	411
194	3-フルオロフェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	411
195	2, 4-ジフルオロフェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	429
196	フェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	393
197	3-メトキシフェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	423

実施例198



参考例13の化合物6. 30 gを実施例4と同様にして2, 4-ジメトキシベンジルアミンと反応させることで、化合物(1)を得た。次いで、化合物(1)を実施例1と同様に処理することにより、化合物(2) 744 mgを得た。

5 MS 271 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

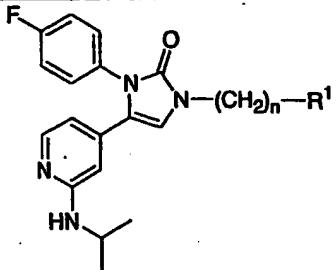
### 実施例199～221

実施例182、実施例192、実施例189、実施例187または実施例188の化合物を、参考例1(6)と同様にして対応ハライドと反応させてアルキル化することで、第23表および第24表の化合物を得た。なお、実施例211の化合物はアミノ基をt-ブロキシカルボニルで保護して反応し、実施例80と同様にして脱保護することで合成した。また、実施例214の化合物は、実施例213の化合物を実施例81と同様にしてメトキシメチル基を脱離させることで合成した。

第23表

実施例	n	R <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
199*	0	メチル	327
200	0	3-ヒドロキシプロピル	371
201	0	ブチル	369
202*	0	2-メトキシエチル	371
203*	0	カルバモイルメチル	370
204	0	エチル	341
205*	0	イソプロピル	355
206*	1	シクロブチル	381
207*	0	イソブチル	369
208*	0	シアノメチル	352
209*	0	イソペンチル	383
210*	1	シクロプロピル	367
211**	0	3-アミノプロピル	370
212*	0	プロピル	355
213	0	2-メトキシメトキシエチル	401
214*	0	2-ヒドロキシエチル	357
215*	0	1-カルバモイルエチル	384

\*: 1 塩酸塩 ; \*\*: 2 塩酸塩



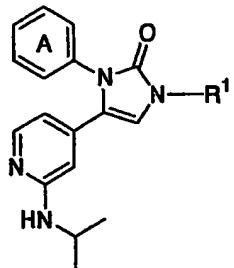
第24表

実施例	環A	R <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
216	フェニル	エチル	323
217	2-フルオロフェニル	エチル	341
218	3-フルオロフェニル	エチル	341
219*	2, 4-ジフルオロフェニル	エチル	359
220	フェニル	メトキシメチル	339
221	2, 4-ジフルオロフェニル	メトキシメチル	375

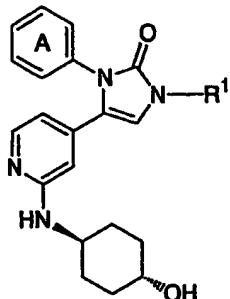
\*: 1 塩酸塩

## 実施例222～225

5 実施例192と同様にして得られる対応原料化合物を、参考例1(6)と同様にして対応ハライドと反応させてアルキル化することで、第25表の化合物を得た。

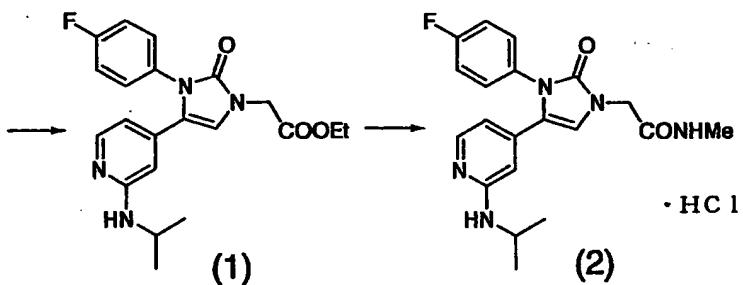


第25表



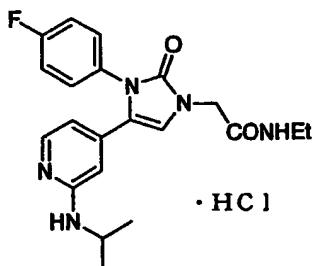
実施例	環A	R <sup>1</sup>	M.S. (M+H) <sup>+</sup>
222	3-フルオロフェニル	エチル	397
223	2, 4-ジフルオロフェニル	エチル	415
224	3-メトキシフェニル	エチル	409
225	2, 4-ジフルオロフェニル	メトキシメチル	431

### 実施例226



5 実施例 182 の化合物を、参考例 1 (6) と同様にして対応ハライドと反応させてアルキル化することで化合物 (1) を合成した。化合物 (1) 226 mg、  
 1 N NaOH 水溶液 1.1 ml、エタノール 1.1 ml の混合物を室温にて 3 時間攪拌した。1 N 塩酸で中和し、析出した結晶を濾取することにより、対応する  
 カルボン酸 184 mg を得た。このうちの 148 mg を実施例 170 と同様にしてメチルアミンと反応させることにより、化合物 (2) 96 mg を得た。  
 10 MS 384 ( $[M+H]^+$ )

## 実施例 227



実施例 226 (1) の化合物を、実施例 226 (2) と同様にしてエチルアミンと反応させることで、標題化合物を得た。

5 MS  $(M+H)^+$ 

## 実施例 228、実施例 229

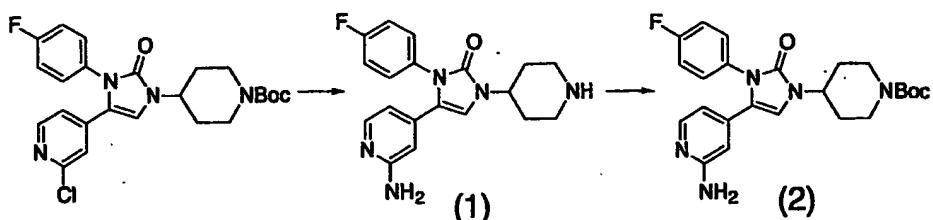
参考例 1 (5) の化合物を参考例 1 (6) と同様にして対応化合物と反応させ、続いて実施例 5 および実施例 13 と同様に処理することにより、第 26 表の化合物を得た。なお、実施例 229 の化合物は、4-メトキシベンジルの代わりに 2, 4-ジメトキシベンジルを用い、濃塩酸／THF (70°C) で脱保護することで合成した。

第 26 表

実施例	n	R <sup>1</sup>	MS ( $(M+H)^+$ )
228	1	2-フルオロフェニル	379
229	0	イソプロピル	313

\* : 1 塩酸塩

## 15 実施例 230



参考例9の化合物1. 5 gを、実施例229と同様に2, 4-ジメトキシベンジルアミンと反応し、脱保護することで、化合物(1) 707 mgを得た。この化合物(1) 707 mgをTHF 7 mlに溶かし、Boc<sub>2</sub>O 410 mgを5加えて室温で30分間攪拌した。減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加えて濾取することにより、化合物(2) 770 mgを無色結晶として得た。

MS 454 ( $[M + H]^+$ )

### 審施例231~242

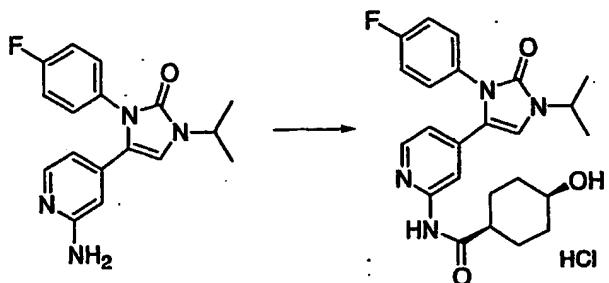
実施例 13、実施例 228～230 の化合物を用い、実施例 14 と同様に酸  
10 ハライドと反応させ、必要に応じて実施例 80 と同様に *t*-ブロキシカルボニ  
ルを脱離させることで、第 27 表の化合物を得た。

第27表

実施例	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS
				(M+H) <sup>+</sup>
231	1	2-シアノフェニル	アセチルアミノ	428
232	1	2-シアノフェニル	2-ピリジルカルボニルアミノ	491
233	1	2-フルオロフェニル	アセチルアミノ	421
234	1	2-フルオロフェニル	プロピオニルアミノ	435
235	1	2-フルオロフェニル	イソブチリルアミノ	449
236	1	2-フルオロフェニル	メトキシカルボニルアセチルアミノ	479
237	1	2-フルオロフェニル	3-メトキシプロピオニルアミノ	465
238	1	2-フルオロフェニル	シクロプロピルカルボニルアミノ	447
239*	0	イソプロピル	シクロプロピルカルボニルアミノ	381
240*	0	イソプロピル	シクロペンチルカルボニルアミノ	409
241**	0	4-ペリジル	イソブチリルアミノ	424
242**	0	4-ペリジル	シクロプロピルカルボニルアミノ	422

\*: 1 塩酸塩 ; \*\*: 2 塩酸塩

実施例 243



Cis-4-(メトキシメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 4.5 g をアセトニトリル 45 ml に溶かし、1,1'-カルボニルジイミダゾール 3.73 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。実施例 229 の化合物 4.07 g およびアセトニトリル 45 ml を加え、4 日間加熱還流した。反応液に水および重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物にメタノール 50 ml を加えて 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しアミド体を得た。本化合物を実施例 81 と同様に処理することにより、標記化合物 5.26 g を得た。

MS 439 ([M+H]<sup>+</sup>)

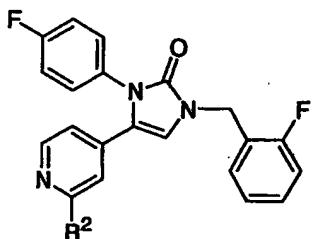
#### 実施例 244～263

実施例 228～230 の化合物を用い、実施例 243 と同様に対応カルボン酸と反応させ、必要に応じて実施例 80 と同様に t-ブロキカルボニルを脱離させることで、第 28 表および第 29 表の化合物を得た。

第28表

実施例	$R^2$	MS ( $[M+H]^+$ )
244	(アセチルアミノ)アセチルアミノ	478
245**	(S)-2-アミノ-プロピオニルアミノ	450
246**	(S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ	464
247**	(S)-2-アミノ-3-メトキシ-プロピオニルアミノ	480
248**	3-アミノ-プロピオニルアミノ	450
249**	(S)-2-ピロリジニルカルボニルアミノ	476
250**	cis-4-アミノ-シクロヘキシルカルボニルアミノ	504
251**	4-ペリジルカルボニルアミノ	490
252	3-アセチルアミノ-プロピオニルアミノ	492
253	(1-アセチル-4-ペリジル)カルボニルアミノ	532

\*\* : 2 塩酸塩



第29表

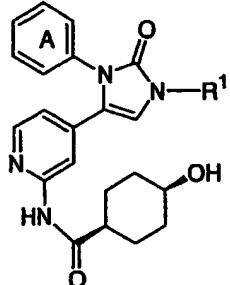
実施例	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS
				(M+H) <sup>+</sup>
254	1	2-フルオロフェニル	(S)-5-オキソピロリジン-2-イルカルボニルアミノ	490
255*	1	2-フルオロフェニル	cis-4-ヒドロキシ-シクロヘキシリカルボニルアミノ	505
256	1	2-フルオロフェニル	cis-4-アセチルアミノ-シクロヘキシリカルボニルアミノ	546
257	1	2-フルオロフェニル	(S)-1-アセチルピロリジン-2-イルカルボニルアミノ	518
258**	1	2-フルオロフェニル	trans-4-アミノ-シクロヘキシリカルボニルアミノ	504
259*	1	2-フルオロフェニル	trans-4-ヒドロキシ-シクロヘキシリカルボニルアミノ	505
260*	0	イソプロピル	(S)-5-オキソピロリジン-2-イルカルボニルアミノ	424
261**	0	イソプロピル	cis-4-アミノ-シクロヘキシリカルボニルアミノ	438
262**	0	4-ピペリジル	trans-4-ヒドロキシ-シクロヘキシリカルボニルアミノ	480
263**	0	4-ピペリジル	cis-4-ヒドロキシ-シクロヘキシリカルボニルアミノ	480

\*: 1 塩酸塩 ; \*\*: 2 塩酸塩

## 5 実施例 264~267

参考例14および参考例15の化合物を用い、実施例1と同様にして対応イソシアナートと反応させ、続いて、実施例243と同様にして対応カルボン酸と反応させることで、第30表の化合物を得た。

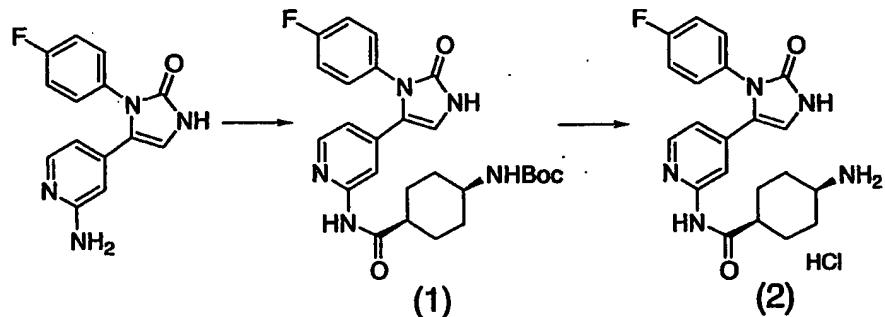
第30表



実施例	環A	R <sup>1</sup>	M S (M+H) <sup>+</sup>
264*	3-クロロフェニル	イソプロピル	455
265*	3-メチルフェニル	イソプロピル	435
266*	3-クロロフェニル	エチル	441
267*	3-メチルフェニル	エチル	421

\* : 1 咪唑盐

実施例268



5

Cis-4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 5.40 mg および 1, 1' -カルボニルジイミダゾール 3.96 mg をアセトニトリル 5 ml に溶かし、室温にて 1 時間攪拌した。ついでこの反応液に実施例 1.9.8 の化合物 2.00 mg およびアセトニトリル 5 ml を加え、2 日間加熱還流した。反応液に重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をメタノール 5 ml に溶かし、炭酸カリウム 1.02 mg を加えた。クロロホルムで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、

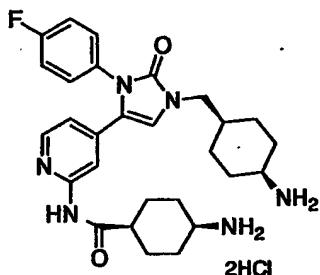
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色粉末として化合物（1）255mgを得た。

**MS 496 ( $[M+H]^+$ )**

化合物（1）50mgをメタノールとクロロホルムの混合溶媒に溶かし、4N  
5 塩酸-酢酸エチル溶液0.5mlを加え室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、黄色粉末として化合物（2）46mgを得た。

**MS 396 ( $[M+H]^+$ )**

**実施例269**



10 実施例268の化合物（1）100mgを塩化メチレン5mlに溶かし、これ  
にジエチルアソジカルボキシレート（40%トルエン溶液）132mg、トリフ  
エニルホスфин 79mgおよび（4-ヒドロキシメチルシクロヘキシル）カル  
バミン酸 t-ブチル 55mgを加え、室温にて21時間攪拌した。反応液を減圧  
濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、  
15 メタノール1mlに溶かし、4N 塩酸-ジオキサン1mlを加え、室温にて1時  
間攪拌した。反応液を濃縮し、黄色粉末として標記化合物118mgを得た。

**MS 507 ( $[M+H]^+$ )**

**実施例270**



20 参考例7（1）の化合物を、実施例17と同様にしてベンジルアミンと反応  
させることで、標題化合物を得た。

MS 362 ( $M+H^+$ )

## 実施例 271～336

参考例 5 (4) の化合物を、実施例 2 または参考例 1 (6) と同様に反応し、参考例 6 (2) と同様にして 3-クロロ過安息香酸で酸化し、続いて実施例 17 と 5 同様にして対応アミンと反応させ、さらに必要に応じて実施例 80 または実施例 81 と同様に t-ブトキシカルボニルまたはメトキシメチルを脱離させることで、第 31 表～第 35 表の化合物を得た。

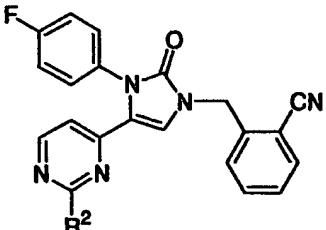
第 31 表

実施例	R <sup>2</sup>	MS ( $M+H^+$ )	
		271	477
272	2-メトキシエチルアミノ	445	
273	シクロプロピルアミノ	427	
274	ブチルアミノ	443	
275	イソプロピルアミノ	429	
276	エチルアミノ	415	
277	シクロプロピルメチルアミノ	441	
278	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	485	
279	(S)-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ	445	
280	(S)-1-ヒドロキシメチル-プロピルアミノ	459	

第32表

実施例	R <sup>2</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>	
		ESI	CI
281	(S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルアミノ	473	
282	(R)-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ	445	
283*	1-メチル-4-ピペリジルアミノ	484	
284	1-ベンジル-4-ピペリジルアミノ	560	
285	1-エトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノ	542	
286	1-ヒドロキシメチル-シクロペンチルアミノ	485	
287	1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノ	570	
288**	4-ピペリジルアミノ	470	
289	4-メトキシベンジルアミノ	507	
290**	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	484	

\*: 1 塩酸塩 ; \*\*: 2 塩酸塩



第33表

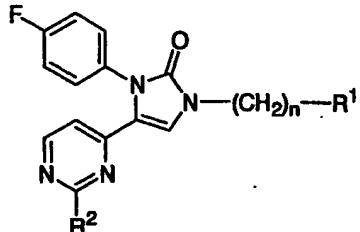
実施例	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	M.S. (M+H) <sup>+</sup>
291	1	2-フルオロフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアルアミノ	478
292	1	2-メトキシフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアルアミノ	490
293**	1	4-ピペリジル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアルアミノ	467
294**	1	4-ピペリジル	イソプロピルアミノ	411
295	1	2-フルオロフェニル	イソブチルアミノ	436
296**	1	4-ピペリジル	イソブチルアミノ	425
297**	1	2-フルオロフェニル	4-ピペリジルアミノ	463
298*	0	メチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアルアミノ	384
299**	0	メチル	trans-4-アミノシクロヘキシリアルアミノ	383
300*	0	エチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアルアミノ	398
301*	0	エチル	イソブチルアミノ	356
302*	0	イソプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアルアミノ	412
303**	0	イソプロピル	trans-4-アミノシクロヘキシリアルアミノ	411
304**	0	エチル	trans-4-アミノシクロヘキシリアルアミノ	397
305*	1	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	イソプロピルアミノ	426

\*: 1 塩酸塩 ; \*\*: 2 塩酸塩

第34表

実施例	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	M.S.
				(M+H) <sup>+</sup>
306*	1	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	イソブチルアミノ	440
307*	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	イソプロピルアミノ	426
308*	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	イソブチルアミノ	440
309**	1	cis-4-アミノシクロヘキシリ	イソプロピルアミノ	425
310**	1	cis-4-アミノシクロヘキシリ	イソブチルアミノ	439
311**	1	cis-4-アミノシクロヘキシリ	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアミノ	481
312*	0	エチル	trans-4-アセチルアミノ-シクロヘキシリアミノ	439
313*	0	イソプロピル	trans-4-アセチルアミノ-シクロヘキシリアミノ	453
314***	1	cis-4-アミノシクロヘキシリ	trans-4-アミノシクロヘキシリアミノ	480
315**	1	trans-4-アミノシクロヘキシリ	イソプロピルアミノ	425
316**	1	trans-4-アミノシクロヘキシリ	イソブチルアミノ	439
317**	1	trans-4-アミノシクロヘキシリ	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアミノ	481
318***	1	trans-4-アミノシクロヘキシリ	trans-4-アミノシクロヘキシリアミノ	480
319*	1	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシリ	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアミノ	482
320*	0	イソブチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリアミノ	426

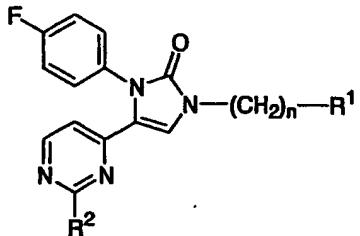
\* : 1 塩酸塩 ; \*\* : 2 塩酸塩 ; \*\*\* : 3 塩酸塩



第35表

実施例	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS (M+H <sup>+</sup> )
321*	0	プロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	412
322*	0	ブチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	426
323*	0	シアノメチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	409
324*	0	2-メトキシエチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	428
325*	0	3-ヒドロキシプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	428
326*	1	シクロプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	424
327*	1	シクロブチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	438
328*	0	エチル	4-テトラヒドロピラニルアミノ	384
329*	0	エチル	(S)-1-ヒドロキシメチルエチルアミノ	358
330*	0	エチル	2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチルアミノ	372
331*	0	エチル	1-ヒドロキシメチル-シクロヘンチルアミノ	398
332*	0	エチル	3-メトキシプロピルアミノ	372
333	0	イソプロピル	2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチルアミノ	386
334	0	イソプロピル	1-ヒドロキシメチル-シクロヘンチルアミノ	412
335	0	エチル	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	398
336	0	イソプロピル	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	412

\*: 1 塩酸塩



## 実施例 337～343

参考例 16 の化合物を、実施例 1 と同様にして対応イソシアナートと反応させ、参考例 6 (2) と同様にして3-クロロ過安息香酸で酸化し、続いて実施例 17 と同様にして対応アミンと反応させることで、第 36 表の化合物を得た。

5

第 36 表

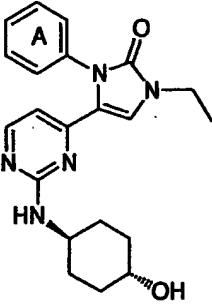
実施例	環A	MS ( $[M+H]^+$ )
337*	3-フルオロフェニル	412
338*	3-メチルフェニル	408
339*	フェニル	394
340*	3-クロロフェニル	428
341*	4-クロロフェニル	428
342*	2, 4-ジフルオロフェニル	430
343*	3-メトキシフェニル	424

\*: 1 塩酸塩

## 実施例 344～349

参考例 17 (3) の化合物を、実施例 1 と同様にして対応イソシアナートと反応させることで、第 37 表の化合物を得た。

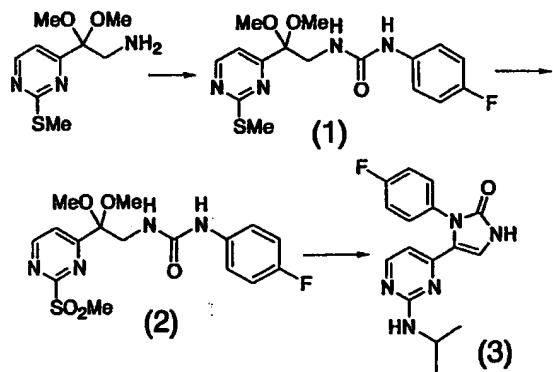
第37表



実施例	環A	MS ([M+H] <sup>+</sup> )
344*	3-クロロフェニル	414
345*	3-メチルフェニル	394
346*	3-トリフルオロメチルフェニル	448
347*	4-クロロフェニル	414
348*	フェニル	380
349*	3-フルオロフェニル	398

\*: 1 塩酸塩

## 実施例 350



5

(1) 参考例 5 (3) の化合物 52.0 g のジエチルエーテル 300 ml 溶液に 4-フルオロフェニルイソシアネート 30.2 g のジエチルエーテル 100 ml 溶液を氷冷下滴下し、室温にて 30 分間攪拌した。減圧濃縮後、ジイソプロピルエーテルを加えて濾取し、化合物 (1) 75.0 g を無色結晶として得た。

(2) 化合物(1) 30.0 g をクロロホルムに溶解し、氷冷下、3-クロロ過安息香酸 46.4 g を加え室温にて2時間攪拌した。減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加えて濾取し、化合物(2) 30.8 g を無色結晶として得た。

5 (3) 化合物(2) 20.0 g と対応原料化合物を実施例17と同様に処理することにより得られた化合物に濃塩酸 100 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。2N水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルを加えて攪拌した後、析出晶を濾取し、標記化合物 12.4 g を無色結晶として得た。

MS 314 ( $M+H^+$ )

#### 実施例351～354

10 参考例5(3)の化合物と対応原料化合物を、実施例350と同様にして処理することで、第38表の化合物を得た。

第38表

実施例	環A	$R^2$	MS
			$(M+H^+)^*$
351	4-フルオロフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシリルアミノ	370
352*	4-フルオロフェニル	イソブチルアミノ	328
353	2,4-ジフルオロフェニル	イソプロピルアミノ	332
354	フェニル	イソプロピルアミノ	296

\* : 1 塩酸塩

15 実施例355～367

実施例350、実施例353もしくは実施例354の化合物または実施例35

0と同様にして製造された化合物を用いて、参考例1(6)と同様にして処理することで、第39表の化合物を得た。

第39表

実施例	環A	R <sup>1</sup>	MS
			(M+H) <sup>+</sup>
355*	4-フルオロフェニル	メチル	328
356*	4-フルオロフェニル	エチル	342
357*	4-フルオロフェニル	メトキシメチル	358
358	2, 4-ジフルオロフェニル	エチル	360
359	フェニル	エチル	324
360	4-クロロフェニル	エチル	358
361	3-フルオロフェニル	エチル	342
362	3-メトキシフェニル	エチル	354
363	2, 4-ジフルオロフェニル	メトキシメチル	376
364	フェニル	メトキシメチル	340
365	4-クロロフェニル	メトキシメチル	374
366*	4-フルオロフェニル	2-メトキシエチル	372
367*	4-フルオロフェニル	シアノメチル	353

\* : 1 塩酸塩

参考例 6 (2) と同様にして 3-クロロ過安息香酸で酸化し、続いて実施例 17 と同様にして対応アミンと反応させ、さらに必要に応じて実施例 80 と同様に t-ブトキシカルボニルを脱離させることで、第 40 表の化合物を得た。

第 40 表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS (M+H <sup>+</sup> )
368*	エチル	cis-4-ヒドロキシメチルシクロヘキシルアミノ	412
369*	エチル	trans-4-ヒドロキシメチルシクロヘキシルアミノ	412
370*	エチル	3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピルアミノ	386
371*	イソプロピル	cis-4-ヒドロキシメチルシクロヘキシルアミノ	426
372*	イソプロピル	trans-4-ヒドロキシメチルシクロヘキシルアミノ	426
373*	イソプロピル	3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピルアミノ	400
374*	イソプロピル	(S)-2-ヒドロキシプロピルアミノ	372
375*	イソプロピル	(R)-2-ヒドロキシプロピルアミノ	372
376*	イソプロピル	1-ヒドロキシシクロヘキシルメチルアミノ	426
377**	イソプロピル	2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-1-メチルエチルアミノ	402
378**	イソプロピル	4-ビペリジル	397
379**	イソプロピル	(S)-1-(2-ビリジル)エチルアミノ	419
380*	イソプロピル	(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ	398

5 \* : 1 塩酸塩 ; \*\* : 2 塩酸塩

第40表(つづき)

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
381*	エチル	(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘンチルアミノ	384
382*	エチル	trans-4-カルバモイルシクロヘキシリルアミノ	425

\* : 1 塩酸塩 ; \*\* : 2 塩酸塩

### 実施例 383～386

- 5 実施例 303 あるいは 304 の化合物を、常法によりメタンスルホニル化およびメトキシカルボニル化することにより、第41表に記載の化合物を得た。

第41表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS
			(M+H) <sup>+</sup>
383*	イソプロピル	trans-4-メタンスルホニルアミノシクロヘキシリアミノ	489
384*	イソプロピル	trans-4-メトキシカルボニルアミノシクロヘキシリアミノ	469
385*	エチル	trans-4-メタンスルホニルアミノシクロヘキシリアミノ	475
386*	エチル	trans-4-メトキシカルボニルアミノシクロヘキシリアミノ	455

\*: 1 塩酸塩

## 実施例 387



実施例 1 の化合物 100 mg、4-アセチルフェニルボロン酸 129 mg、酢酸銅 (II) 72 mg、トリエチルアミン 220  $\mu$ l を塩化メチレン 10 ml に懸濁し、室温にて 24 時間攪拌した。反応液に 28% アンモニア水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣にエーテルを加え析出する結晶を濾取することにより標記化合物 9

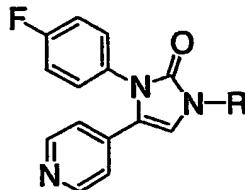
2 mg を得た。融点 206°C (分解)

### 実施例 388～389

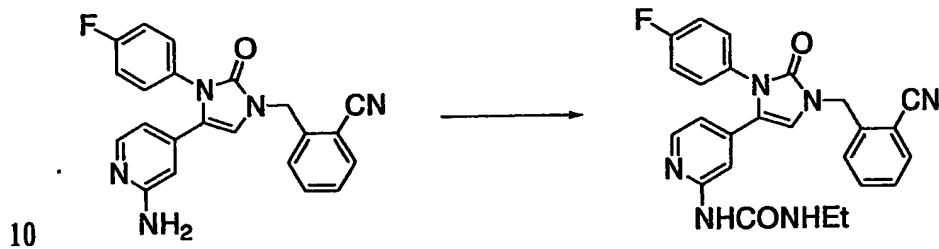
実施例1の化合物と対応原料化合物を、実施例 387 と同様に反応することにより

5 、第42表の化合物を得た。

第42表

		
実施例	R <sup>1</sup>	融点 (°C)
388	4-ピリジル	189
389	3-チエニル	193-195

### 実施例 390



実施例 13 の化合物 50 mg の THF 溶液にイソシアノ酸エチル 1.2 μl を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 19 mg を無色結晶として得た。融点 201.5 - 210°C

15 9 - 210°C

### 実施例 391～394

実施例 16 および実施例 16 と同様に製造された化合物を、常法により加水分

解し、次いでアミド化するか、あるいは常法により還元し、次いでメシリ化した後、ジメチルアミノ化することにより第43表の化合物を得た。

第43表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 (°C)
			(分解)
391	2-シアノベンジル	カルボキシ	135 (分解)
392	2-シアノベンジル	カルバモイル	209-210 (分解)
393	2-フルオロベンジル	ヒドロキシメチル	157-158 (分解)
394	2-フルオロベンジル	ジメチルアミノメチル	231-236 (分解)

## 5 実施例395～398

対応原料化合物を、実施例368と同様に反応させることにより、第44表の化合物を得た。

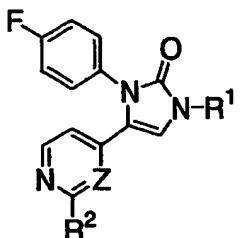
第44表

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
395*	エチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルメチルアミノ	412
396*	イソプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルメチルアミノ	426
397*	エチル	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルメチルアミノ	412
398*	イソプロピル	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルメチルアミノ	426

\*: 1 塩酸塩

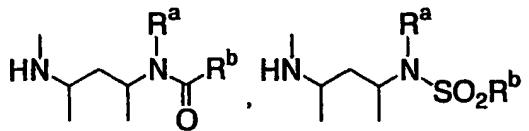
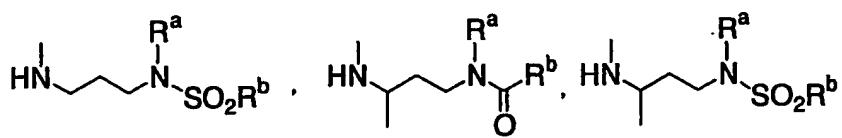
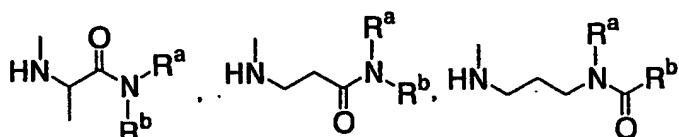
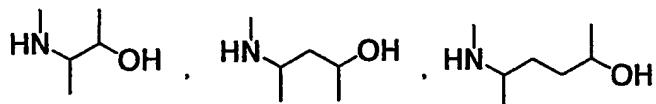
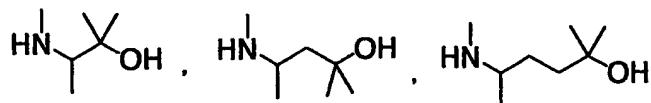
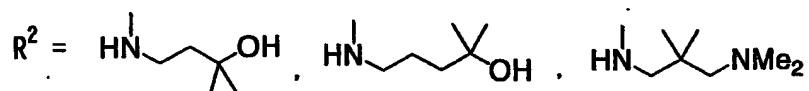
上記実施例、本明細書に記載の製造方法および有機合成化学の分野において通常  
用いる合成方法に準じて、以下の第45～51表に記載の各置換基をそれぞれ組  
み合わせてなる各化合物を製造することができる。

第45表



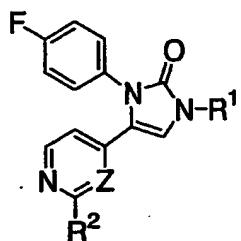
$\text{R}^1$  = メチル, エチル, イソプロピル,  $\wedge\text{CH}_2$ ,  $\wedge\text{CONH}_2$

$\text{Z}$  = CH, N



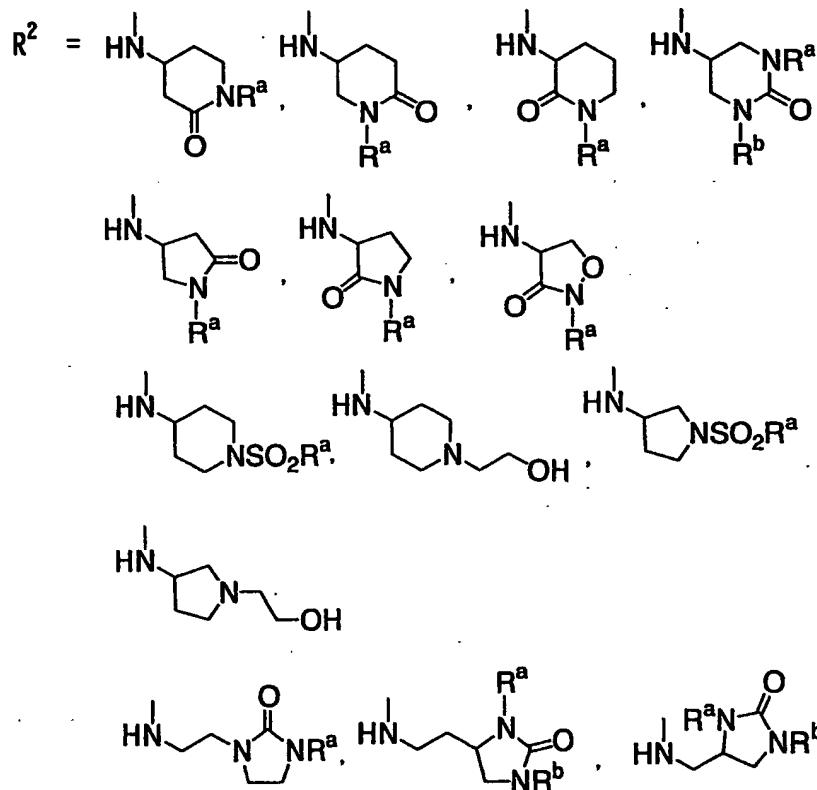
$\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  = 同一または異なって、水素, C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル

第46表



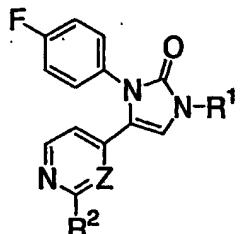
$R^1$  = メチル, エチル, イソプロピル,  $\text{C}_3\text{H}_5$ ,  $\text{CONH}_2$

$Z$  = CH, N



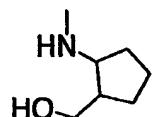
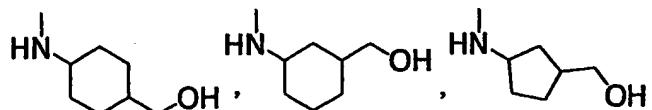
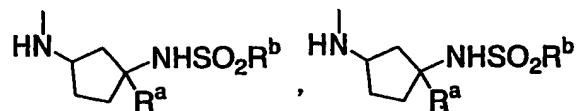
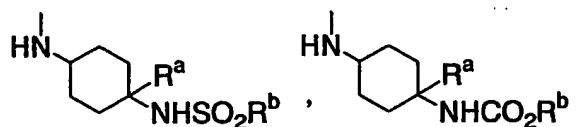
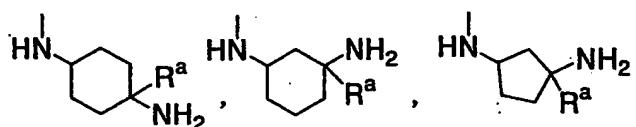
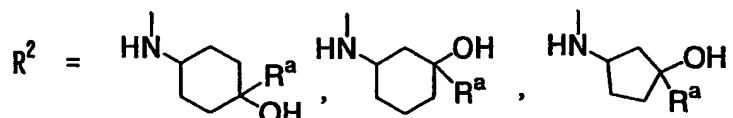
$R^a$ ,  $R^b$  = 同一または異なって、水素,  $C_1 \sim C_3$ アルキル

第47表



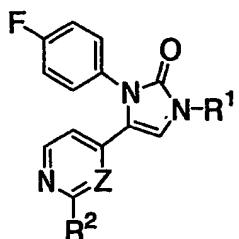
$\text{R}^1$  = メチル, エチル, イソプロピル,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ,  $\text{CONH}_2$

$\text{Z}$  = CH, N



$\text{R}^a, \text{R}^b$  = 同一または異なって、水素,  $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル

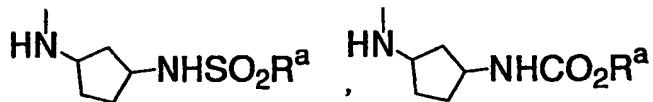
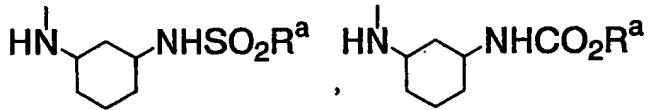
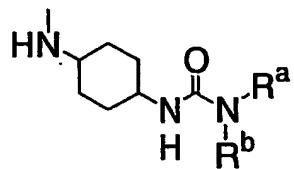
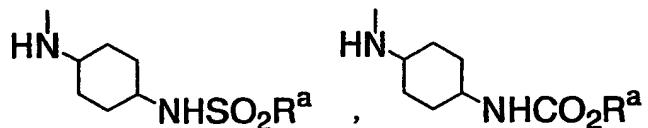
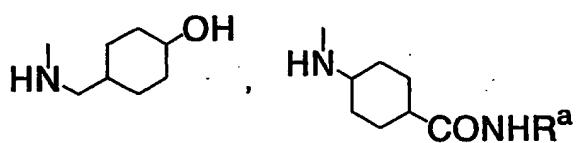
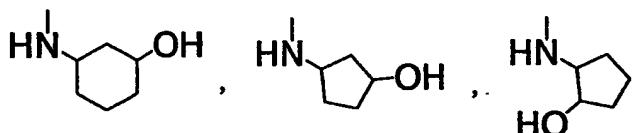
第48表



$R^1$  = メチル, エチル, イソプロピル,  $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$

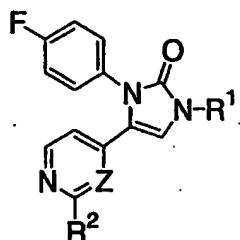
$Z$  = CH, N

$R^2$  =



$R^a, R^b$  = 同一または異なって、水素,  $C_1 \sim C_3$ アルキル

第49表



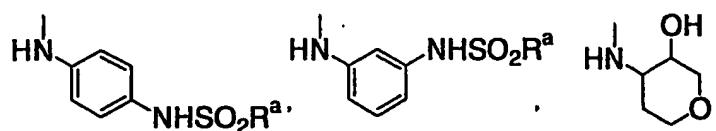
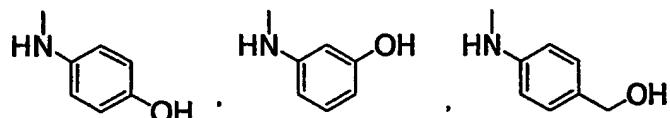
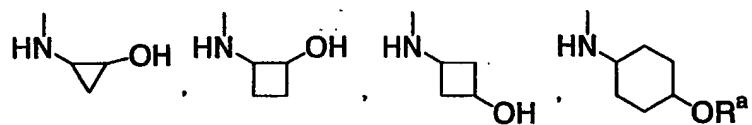
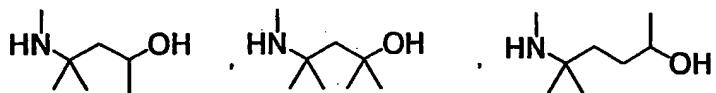
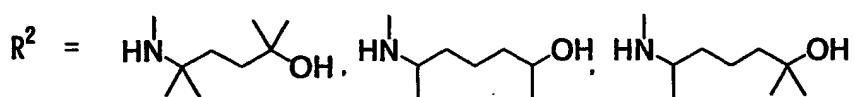

---

$\text{R}^1$  = メチル, エチル, イソプロピル, ,

---

$\text{Z}$  = CH, N

---

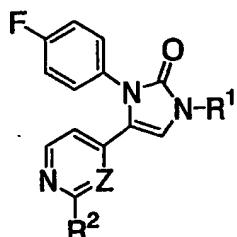



---

$\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  = 同一または異なって、水素,  $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル

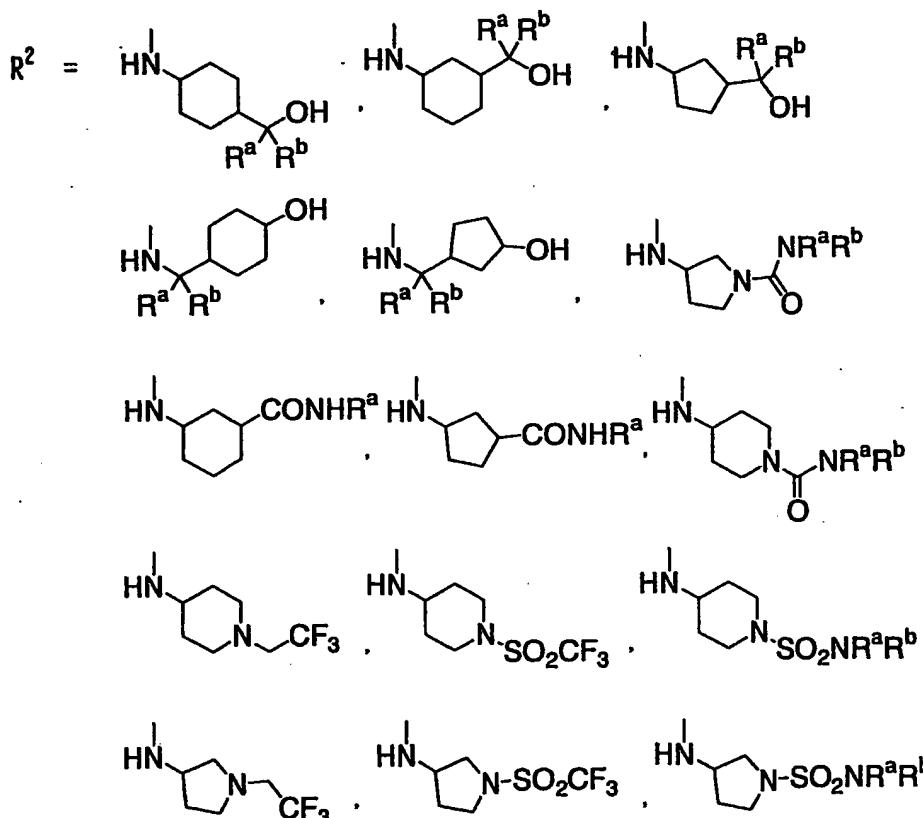
---

第50表



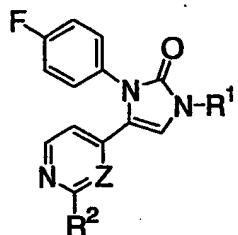
$R^1$  = メチル, エチル, イソプロピル,  $\text{C}_3\text{H}_5$ ,  $\text{CONH}_2$

$Z$  = CH, N



$R^a$ ,  $R^b$  = 同一または異なって、水素, C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル

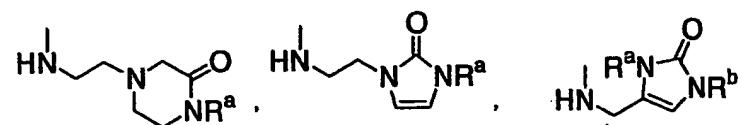
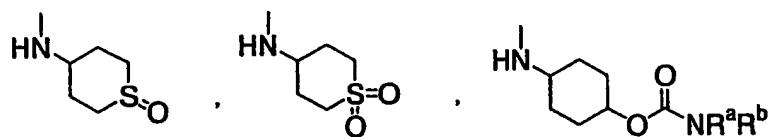
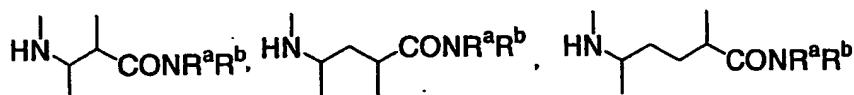
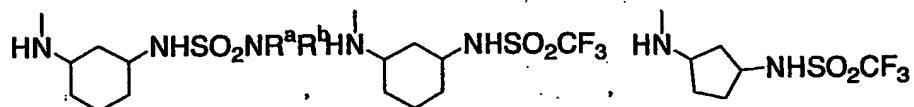
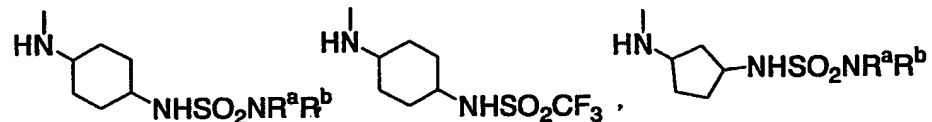
第51表



R¹ = メチル, エチル, イソプロピル,  $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$

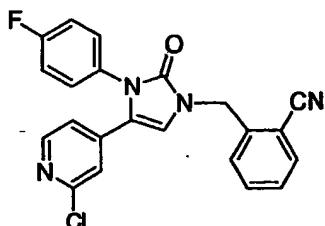
Z = CH, N

R² =



R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> = 同一または異なって、水素, C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル

## 参考例 1

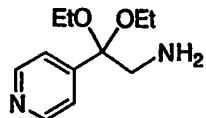


- (1) 2-クロロイソニコチニ酸 2.2 g を THF 440 ml に懸濁し、窒素気流下、-70℃以下に冷却し、1. 14 M メチルリチウム-エーテル溶液 245 ml を滴下した。同温にて1時間攪拌後、1時間かけて0℃まで昇温し、さらに同温にて1時間攪拌した。反応液に水 500 ml を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。活性炭を加え、ろ過後、減圧濃縮し、4-アセチル-2-クロロピリジン 19.5 g を無色結晶として得た。融点：36℃。
- (2) (1) で得られた化合物 55.1 g、ヒドロキシリルアミン塩酸塩 49.2 g、酢酸ナトリウム 58.1 g をエタノール 550 ml に懸濁し、1時間加熱還流した。室温まで放冷後、エタノールを減圧留去し、析出晶を濾取して水で洗浄した。60℃にて一晩通風乾燥し、1-(2-クロロピリジン-4-イル)エタノン オキシム 55 g を無色結晶として得た。融点：143℃。
- (3) (2) で得られた化合物 105 g とトシリクロリド 123 g を塩化メチレンに懸濁し、氷冷下にてトリエチルアミン 94 ml を滴下後、室温に昇温して4時間攪拌した。反応液に水 500 ml を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた結晶を濾取してイソプロピルエーテルで洗浄し、1-(2-クロロピリジン-4-イル)エタノン オキシム トシレート 192 g を無色結晶として得た。融点：153℃。
- (4) 窒素気流下、室温にて無水エタノール 220 ml に金属ナトリウム 3.11 g を加え、攪拌溶解した。これを氷冷し、(3) で得られた化合物 40 g を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に無水エーテル 220 ml を加え、不溶物を除去した。ろ液に水冷下にて4N 塩酸/ジオキサン溶液 62 ml を加えて15分

間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物を水に溶かし、炭酸カリウムを加えアルカリとした。これを酢酸エチルで数回抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物にヘキサン 100 ml を加え、赤色不溶物をろ過で除去した。ろ液を減圧濃縮し、再びヘキサンを加え、不溶物 5 をセライトろ過で除去した。減圧濃縮し、真空ポンプで乾燥後、2-(2-クロロピリジン-4-イル)-2,2-ジエトキシエチルアミン 26.9 g を赤色油状物として得た。

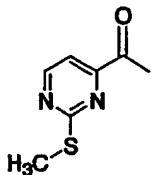
- (5) (4) で得られた化合物 20 g を THF 50 ml に溶かした溶液を水冷し、4-フルオロフェニルイソシアナート 11.2 g を滴下した。滴下後、反応 10 液を減圧濃縮し、得られる残留物に濃塩酸 30 ml を加えて室温にて終夜攪拌した。氷冷した 2N NaOH 水溶液 180 ml に反応液を加えて中和し、析出晶を濾取後、水およびエーテルで洗浄した。60 °C にて通風乾燥し、5-(2-クロロピリジン-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン 22.3 g を無色結晶として得た。融点：270 °C。
- (6) (5) で得られた化合物 10 g を DMF 50 ml に懸濁し、氷冷下、6 15 3% 水素化ナトリウム 1.46 g を加えた後、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を再び氷冷し、2-シアノベンジルプロミド 7.44 g を加えた後、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を氷冷水 250 ml に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮 20 後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-シアノベンジル)-4-イミダゾリン-2-オン 11.4 g を無色結晶として得た。融点：109 °C。

## 参考例 2



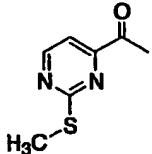
25. 4-アセチルピリジン（市販品）を原料化合物として、参考例 1 (2) ~ (4) と同様の処理を行うことにより、2,2-ジエトキシ-2-ピリジン-4-イルエチルアミンを褐色油状物として得た。

## 参考例 3



- (1) 3, 3-ジメトキシ-2-ブタノン100g、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール99.2gの混合物を、100℃で、42時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮して1-ジメチルアミノ-4, 4-ジメトキシ-1-ペンテン-3-オン141gを得た。
- (2) (1)で得られた化合物141gをメタノール800mlに溶解し、チオ尿素114g、28%ナトリウムメトキシドーメタノール292gを加えた後、70℃で3時間攪拌した。反応液を氷冷し、よう化メチル215gを滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して4-(1, 1-ジメトキシエチル)-2-メチルスルファニルピリミジン142gを得た。
- (3) (2)で得られた化合物142gをアセトン570mlに溶解し、氷冷下、6M塩酸114mlを加え、室温で3時間攪拌した。水450mlを加えた後、溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)エタノン107gを得た。

## 参考例 4



- (1) 4-クロロ-2-メチルスルファニルピリミジン16.4g、トリプチル(1-エトキシビニル)スズ38g、ビス(トリフェニルホスфин)パラジウム(II)ジクロリド1.43g、DMF100mlの混合物を80℃で3時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチル300ml、フッ化カリウム17.8gを加え、室温で終夜攪拌した。セライトろ過した後、洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)

により精製して、4-(1-エトキシビニル)-2-メチルスルファニルピリミジン18.9gを得た。

(2) (1)で得られた化合物18.9gをアセトン200mlに溶解し、4M塩酸60mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して、1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)エタノン15.9gを得た。

#### 参考例5

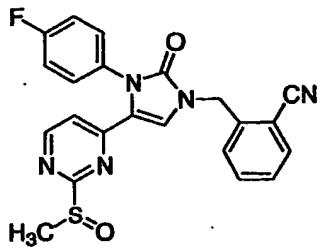


- (1) 参考例3(3)または参考例4(2)で得られた化合物17.6gをメタノール180mlに溶解し、ヒドロキシリルアミン塩酸塩14.5g、酢酸ナトリウム17.2gを加え、30分間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮後、残渣にヘキサンを加え、析出する結晶をろ取し、1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)エタノンオキシム18.3gを得た。融点：150-152℃。
- (2) (1)で得られた化合物89gを塩化メチレン1200mlに懸濁し、トリエチルアミン81.2ml、トシリクロリド102gを加えて室温で終夜攪拌した。反応液を洗浄、乾燥、濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出する結晶をろ取して1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)エタノンオキシムトシレート159gを得た。融点：141-142℃。
- (3) 28%ナトリウムメトキシド-メタノール12.9gのメタノール30ml溶液に、氷冷下、(2)で得られた化合物15gのTHF120ml溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。氷冷下、4M塩酸-ジオキサン溶液100mlを加えて、室温で4時間攪拌した後、反応液を濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液に加えてクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=15:1)により精製して2,2-ジメトキシ-2-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)

エチルアミン 8. 14 g を得た。

(4) (3) で得られた化合物 8 g の THF 120 ml 溶液に、氷冷下、4-フルオロフェニルイソシアネート 4.78 g の THF 30 ml 溶液を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。氷冷下、濃塩酸 120 ml を加えた後、室温で終夜攪拌 5 した。析出する結晶をろ取り、水、エーテルで洗浄後、乾燥して、1-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン 7. 35 g を得た。融点：260-261°C。

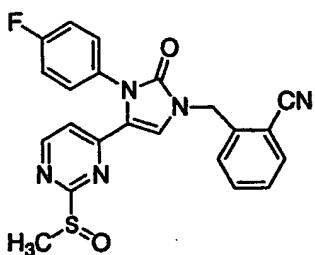
#### 参考例 6



10 (1) 参考例 5 (4) で得られた化合物 2.6 g の DMF 40 ml 溶液に、室温で、水素化ナトリウム 327 mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。2-シアノベンジルプロミド 1.77 g を加え、室温で 30 分間攪拌した後、水素化ナトリウム 33 mg、2-シアノベンジルプロミド 85 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮し、15 ジエチルエーテルより結晶化して 1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン 3.28 g を得た。融点：141-142°C。

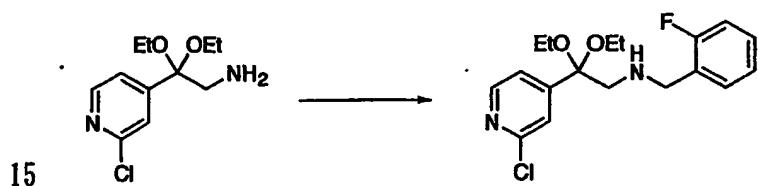
(2) (1) で得られた化合物 3.27 g のクロロホルム溶液に、室温でメタクロロ過安息香酸 2.03 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水酸化カルシウム 1.16 g を加えて室温で 2 時間攪拌した後、セライトろ過し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルより結晶化して、1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン 2.39 g を得た。融点：133-136°C。

#### 参考例 7



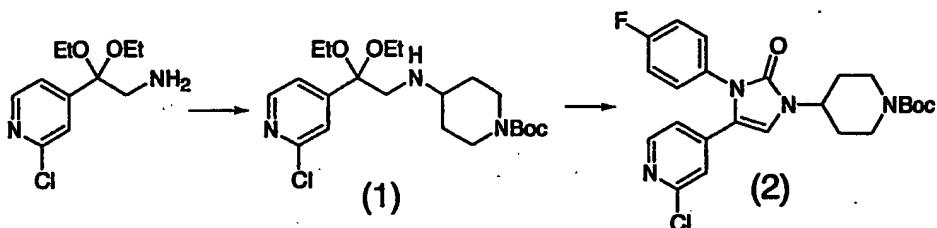
- (1) 参考例5(4)で得られた化合物1. 47 gのメタノール150ml溶液に、室温下、オキソ1. 79 gの水10ml溶液を滴下した。30分後及び2時間後にオキソ299mgの水2ml溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。
- 5 不溶物をろ過した後、濃縮し、重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮し、析出する結晶を酢酸エチル-エーテル(1:1)の混合溶媒でろ取して、1-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン1. 03 gを得た。融点：208-211°C(分解)。
- 10 (2) (1)で得られた化合物930mgを、前記参考例6(1)と同様に処理することにより、1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン541mgを得た。

#### 参考例8



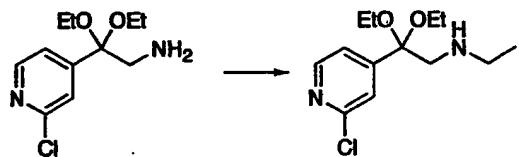
- 参考例1(4)で得られた化合物1. 0 gをメタノール10mlに溶かし、2-フルオロベンズアルデヒド0. 51 gを加え、室温にて30分間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム155mgを加え、さらに室温にて1時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物1. 45 gを油状物として得た。

## 参考例 9



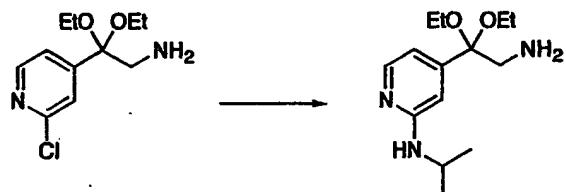
- 参考例 1 (4) で得られた化合物 5 g と対応原料化合物を参考例 8 と同様に処理することにより、化合物 (1) 8.47 g を得た。化合物 (1) 3 g を実施例 5 1 と同様に処理して環化し、続いて THF 20 ml に溶解し、Boc<sub>2</sub>O 1.1 g を加えて室温にて 30 分間攪拌した後、減圧濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加えて濾取することにより、化合物 (2) 2.53 g を得た。

## 参考例 10



- 10 参考例 1 (4) で得られた化合物 3.8 g、ヨウ化エチル 1.7 ml、トリエチルアミン 3.0 ml の混合物を 50 ℃ にて終夜攪拌した。2 N NaOH 水溶液で中和した後クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) により精製し、標記化合物 1.9 g を油状物として得た。

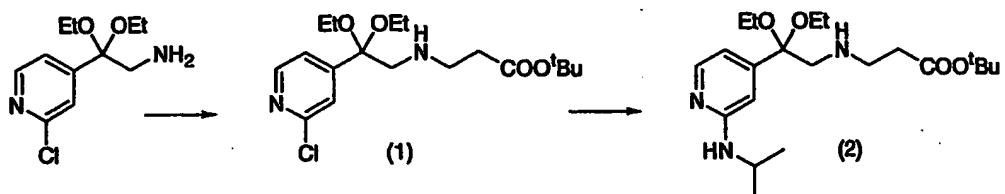
## 参考例 11



- 参考例 1 (4) で得られた化合物 5.0 g、イソプロピルアミン 3.5 ml、酢酸パラジウム 458 mg、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル 1.28 g、ナトリウム t-ブトキシド 3.0 g をトルエン 7.5 ml に懸濁し、窒素気流下、70 ℃ にて 8 時間加熱攪拌した。減圧濃縮後、残留

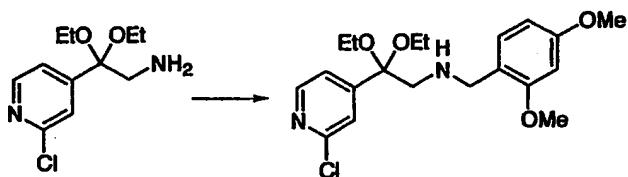
物に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=10:1)により精製し、標記化合物4. 3 gを油状物として得た。

5 参考例12



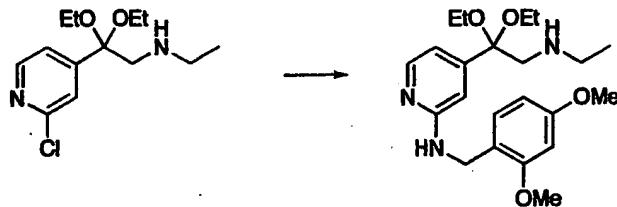
参考例1 (4) で得られた化合物2. 0 g、アクリル酸t-ブチル0. 82 m  
1、THF 10 mlの混合物を加熱還流下、4日間攪拌した。反応液を減圧濃縮  
することにより化合物(1) 3. 1 gを油状物として得た。次いで化合物(1)  
10 と対応原料化合物を実施例4と同様に処理することにより化合物(2) 2. 12  
gを油状物として得た。

参考例13



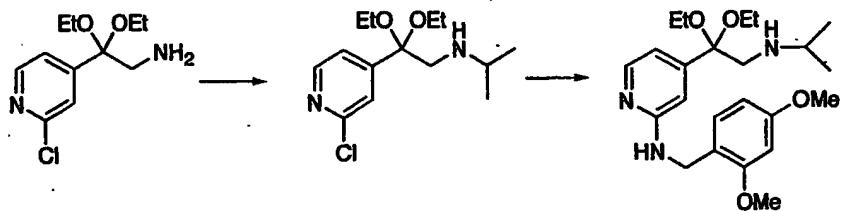
参考例1 (4) で得られた化合物5. 0 gを参考例8と同様にして2, 4-ジ  
15 メトキシベンズアルデヒドと反応させることにより、標記化合物6. 4 gを得た。

参考例14



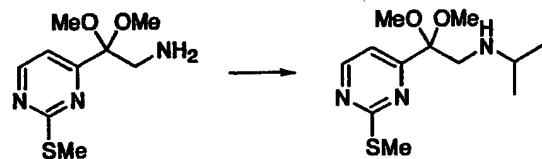
参考例10の化合物1. 39 gを参考例11と同様にして2, 4-ジメトキ  
シベンジルアミンと反応させることで、標記化合物1. 58 gを得た。

20 参考例15



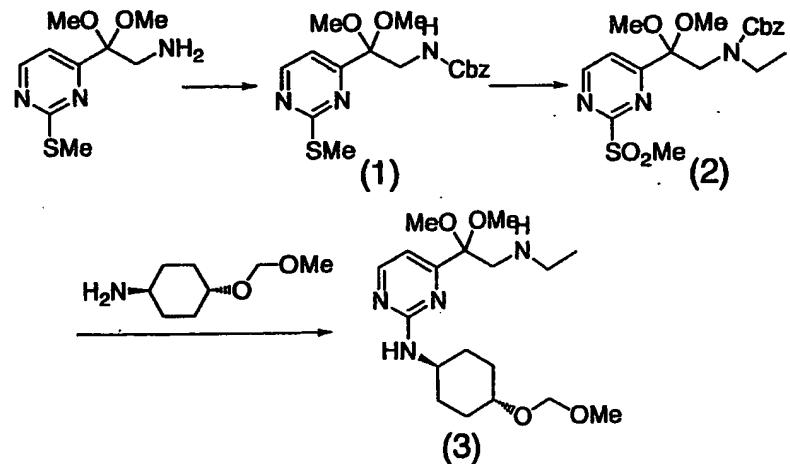
参考例 1 (4) の化合物 10. 0 g を参考例 8 と同様にして対応原料化合物と反応させ、次いで参考例 11 と同様にして 2, 4-ジメトキシベンジルアミンと反応させることで、標記化合物 9. 75 g を得た。

### 5 参考例 16



参考例 5 (3) の化合物 26. 8 g と対応原料化合物を参考例 8 と同様に処理することにより標記化合物 30. 8 g を得た。

### 参考例 17



10

(1) 参考例 5 (3) の化合物 3. 0 g を塩化メチレン 30 ml に溶解し、トリエチルアミン 3. 65 ml を加え、氷冷下、ベンジルオキシカルボニルクロリド 3. 35 g を滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラム

15 クロマトグラフィーにて精製し、化合物 (1) 2. 23 g を無色結晶として得た。

MS 364 ( $[M+H]^+$ )

(2) 化合物(1) 4.2 g を DMF 17 ml に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム 52.8 mg を加えた後、室温にて1時間攪拌した。再び反応液を氷冷し、ヨウ化エチル 1.39 ml を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をクロロホルム 50 ml に溶かし、室温にて m -クロロ過安息香酸 6.26 g を加え、同温にて30分間攪拌した。反応液に水酸化カルシウム 2.58 g を加えて攪拌後、不溶物をろ過で除去した。ろ液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物(2) 4.55 g を無色油状物として得た。

10 MS 423 ( $M+H^+$ )

(3) 化合物(2) 2.19 g をジオキサン 30 ml に溶かし、トランス-4-(メトキシメトキシ)シクロヘキシルアミン 1.65 g と N,N'-ジイソプロピルエチルアミン 1.08 ml を加え、100°C にて14時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、褐色油状物 2.0 g を得た。これをメタノール 40 ml に溶かし、10% パラジウム-炭素 1 g を加え、水素気圧下 (2.7 気圧)、2時間接触還元を行った。パラジウムをろ過で除去し、減圧濃縮後、残留物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物(3) 1.04 g を褐色油状物として得た。

20 MS 369 ( $M+H^+$ )

## 実験例 1 (薬理試験)

マウスでのリポ多糖類 (LPS) 刺激 TNF- $\alpha$  產生抑制試験 (In vivo)

この試験は、実験的にマウスにおける LPS 刺激後の TNF- $\alpha$  产生に対する本発明 25 化合物の抑制効果を測定する方法である。

Balb/cAnNCrlj マウス (6-8 週齢、メス、日本チャールズリバーより入手) に、0.5% メチルセルロースおよび 0.2% PEG-60 水添ヒマシ油 (HC060、日光ケミカルズ社より購入) にて溶解した試験化合物 (10 mg/kg, p.o.) を投与し、30 分間後に LPS (E. coli 0111:B4, Difco より入手、リン酸緩衝生理食塩液にて最終濃

度 1 mg/kg に合わせ、0.4 ml/head, i. p.) を投与した。90 分後にマウスをジエチルエーテル麻酔下にて腹部静脈から採血した。採取した血液は 3000g で遠心後、血清を回収した。血清中の TNF- $\alpha$  は DuoSet mouse TNF- $\alpha$  ELISA kit (genzymeTECHNE) にて測定を行った。

- 5 以上の結果、第 52 表の通り、本発明の下記実施例化合物は、TNF- $\alpha$  の產生を有意に抑制した。

第 52 表

実施例	TNF- $\alpha$ 抑制率
182	64%
202	57%
239	69%
296	52%
300	57%

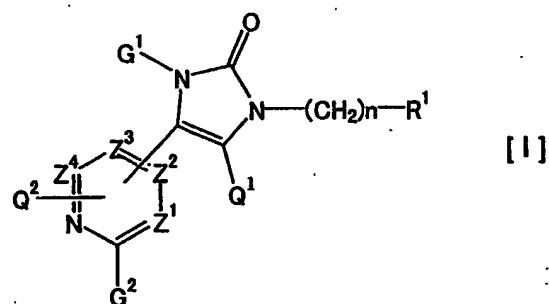
15

#### 産業上の利用可能性

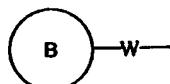
本発明によって、優れた p 38 MAP キナーゼ阻害作用を有し、医薬として有用な新規 4-イミダゾリン-2-オン化合物を提供することができる。

## 請求の範囲

## 1. 式[I] :



式中、G<sup>1</sup>は、ハロゲン原子もしくはアルコキシで置換されていてよいアルキル、または式：



式中、環Bは、ベンゼン環、ナフタレン環、単環性もしくは二環性芳香族複素環またはシクロアルカンを表し、該ベンゼン環、該ナフタレン環、該単環性もしくは二環性芳香族複素環および該シクロアルカンは、ハロゲン原子、ニトロ、置換されていてよいアルキル、置換されていてよいアルコキシ、置換されていてよいアミノ、置換されていてよいカルバモイルおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されてもよく、  
Wは、単結合、または1もしくは2個のアルキルで置換されていてよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンを表す。

で表される基を表し、  
Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、同一でも異なっていてもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子またはアルキルを表し、  
nは、0、1、2、3または4を表し、  
R<sup>1</sup>は、水素原子、置換されていてよいアルキル、置換されていてもよ

いシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基を表し、

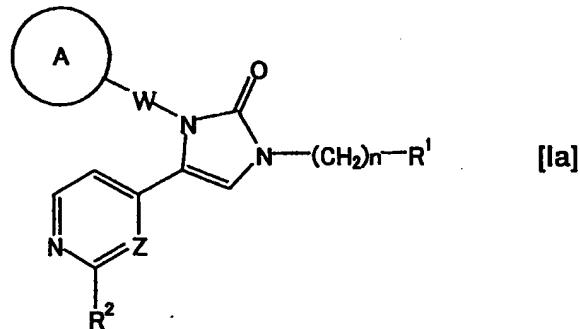
$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $Z^4$ は、同一でも異なっていてもよく、それぞれ、CHまたはNを表し、ただし、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ および $Z^4$ のうち3つ以上が  
5 Nになることはない、

$G^2$ は、水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-COR^6$ 、 $-CH$   
R $^7R^8$ または複素環式基を表し、

$R^3$ ～ $R^8$ は、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されていてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルを表す、

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

## 2. 式 [I a] :



20

式中、環Aは、ベンゼン環または単環性芳香族複素環を表し、該ベンゼン環および該単環性芳香族複素環は、ハロゲン原子、ニトロ、置換され

ていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイルおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されてもよく、

5 Wは、単結合、または1もしくは2個のアルキルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンを表し、

nは、0、1、2、3または4を表し、

R<sup>1</sup>は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されてい

10 てもよい複素環式基を表し、

Zは、CHまたはNを表し、

R<sup>2</sup>は、水素原子、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>または-CHR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>を表し、

R<sup>3</sup>～R<sup>8</sup>は、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されていてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルを表す、

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

25 3. 環Aが、ハロゲン原子、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよいベンゼン環であり、Wが単結合である、請求の範囲第2項記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

4.  $n$ が0または1である、請求の範囲第2項または第3項記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。
- 5 5.  $n$ が0であり、 $R^1$ が置換されていてもよいアルキルであるか、または $n$ が1であり、 $R^1$ が置換されていてもよいシクロアルキルもしくは置換されていてもよいフェニルである、請求の範囲第2項～第4項のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。
- 10 6.  $R^2$ が $-NR^3R^4$ または $-OR^5$ である、請求の範囲第2項～第5項のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。
7.  $R^2$ が $-NHR^4$ であり、 $R^4$ が置換されていてもよいアルキル、アルケニル、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、  
15 置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニルまたは置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルである、請求の範囲第2項～第5項のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。
- 20 8. 環Aが、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されていてもよいベンゼン環であり、  
Wが単結合であり、
- 25  $n$ が0または1であり、  
 $R^1$ が、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基であり、  
ZがC HまたはNであり、

$R^2$ が、水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ または $-CHR^7R^8$ であり、  
 $R^3$ ～ $R^8$ が、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、  
 アルケニル、アルコキシ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されて  
 いてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、置換されていてもよいシ  
 5 クロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素  
 環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニルまたは置換さ  
 れていてもよい複素環式基置換カルボニルである、

請求の範囲第2項記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

- 10 9. 環Aが、ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、アルキルで置換されてい  
 てもよいアミノおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1もしく  
 は2個の基で置換されていてもよいベンゼン環であり、  
 $W$ が単結合であり、  
 $n$ が0または1であり、
- 15  $R^1$ が、(1) 水素原子、  
 (2) フェニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイ  
 ルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキル置換されていてもよいカル  
 バモイル、水酸基、カルボキシおよびシアノより成る群から選ばれる基  
 で置換されていてもよいアルキル、
- 20 (3) 次の(i)～(v)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいシ  
 クロアルキル：  
 (i) 水酸基、  
 (ii) アルコキシ(該アルコキシは、アルコキシで置換されていてもよ  
 い)、  
 25 (iii) アミノ(該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキル  
 スルホニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、  
 (iv) アルキル置換されていてもよいカルバモイル、および  
 (v) アルキル(該アルキルは、水酸基、アルコキシおよびアミノより成  
 る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、

(4) 次の(i)～(v i)より成る群から選ばれる基で置換されていてよい  
フェニル：

- (i) ハロゲン原子、
- (ii) アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基およびフェニル  
5       スルホニルより成る群から選ばれる基で置換されていてよい）、
- (iii) シアノ、
- (iv) アルコキシ、
- (v) アミノ（該アミノは、アルキルおよびアルキルスルホニルより成る  
群から選ばれる基で置換されていてよい）、および  
10       (v i) 複素環式基置換カルボニル、または

(5) 次の(i)～(iv)より成る群から選ばれる基で置換されていてよい  
複素環式基

- (i) アルコキシカルボニル、
- (ii) アルキル（該アルキルは、水酸基、アルコキシおよびアルキル置  
15       換されていてよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換さ  
れいてよい）、
- (iii) アルカノイルおよび
- (iv) アルキルスルホニル

であり、  
20       ZがCHまたはNであり、  
R<sup>2</sup>が、水素原子、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-OR<sup>5</sup>、-COR<sup>6</sup>または-CHR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり、  
R<sup>3</sup>～R<sup>8</sup>が、互いに独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) 次の(i)～(v i)より成る群から選ばれる基で置換されていて  
25       もよいアルキル：

  - (i) 水酸基、
  - (ii) アルコキシ、
  - (iii) アミノ（該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキル  
スルホニルより成る群から選ばれる基で置換されていてよい）、

- (i v) アルコキシカルボニル、  
(v) 次の a) ~ g) より成る群から選ばれる基で置換されていてよい  
シクロアルキル、  
a) 水酸基、  
5 b) アルキル置換されていてよいアミノ、  
c) アルカノイルアミノ、  
d) アルキルスルホニルアミノ、  
e) アルキル(該アルキルは、水酸基、アルコキシ、アミノおよび  
アルキル置換されていてよいカルバモイルより成る群から選ば  
10 れる基で置換されていてよい)、  
f) カルボキシおよび  
g) アルキル置換されていてよいカルバモイル、  
(v i) フェニル(該フェニルは、ハロゲン原子、アルコキシおよびモル  
ホリニルカルボニルより成る群から選ばれる基で置換されていてよ  
15 い)、および  
(v i i) 複素環式基(該複素環式基は、アルキルで置換されていてよ  
い)、  
(3) アルケニル、  
(4) アルコキシ、  
20 (5) 次の (i) ~ (i v) より成る群から選ばれる基で置換されていても  
よいアルカノイル：  
(i) 水酸基、  
(i i) アルコキシ、  
(i i i) アミノ(該アミノは、アルキルおよびアルカノイルより成る群  
25 から選ばれる基で置換されていてよい)、および  
(i v) アルコキシカルボニル、  
(6) アルキルで置換されていてよいカルバモイル、  
(7) アルコキシオキサリル、  
(8) 次の (i) ~ (v i i) より成る群から選ばれる基で置換されていて

もよいシクロアルキル：

- (i) ハロゲン原子、
- (ii) 水酸基、
- (iii) アルコキシ、
- 5 (iv) アミノ（該アミノは、アルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、
- (v) アルキル（該アルキルは、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、
- 10 (vi) アルカノイルオキシおよび  
(vii) アルキル置換されていてもよいカルバモイル、
- (g) ハロゲン原子およびアルコキシより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル、
- 15 (10) 次の(i)～(v)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい複素環式基：

  - (i) アルキル（該アルキルは、フェニル、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、
  - 20 (ii) アルコキシカルボニル、
  - (iii) アルカノイル、
  - (iv) アルキルスルホニルおよび
  - (v) オキソ、
  - (vi) 水酸基、アミノおよびアルカノイルアミノより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、または
  - 25 (12) 複素環式基置換カルボニル

である、請求の範囲第2項記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

10. 環Aが、フッ素原子、塩素原子、アルキルおよびアルコキシより成る群から選ばれる同一または異なる1もしくは2個の基で置換されていてもよいベン

ゼン環であり、

Wが単結合であり、

nが0または1であり、

R<sup>1</sup>が、(1)水素原子、

5 (2)フェニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキル置換されていてもよいカルバモイル、水酸基、カルボキシおよびシアノより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、

(3)次の(i)～(v)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいシ

10 クロアルキル：

(i)水酸基、

(ii)アルコキシ(該アルコキシはアルコキシ置換されていてもよい)、

(iii)アミノ(該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、

15 (iv)アルキル置換されていてもよいカルバモイル、および

(v)アルキル(該アルキルは、水酸基およびアミノより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、

(4)次の(i)～(iv)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい

フェニル：

20 (i)ハロゲン原子、

(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル、

(iii)シアノ、および

(iv)アルコキシ、または

(5)複素環式基であり、

25 ZがCHまたはNであり、

R<sup>2</sup>が、水素原子、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-OR<sup>5</sup>、またはCOR<sup>6</sup>であり、

R<sup>3</sup>～R<sup>6</sup>が、互いに独立して、

(1)水素原子、

(2)次の(i)～(vi)より成る群から選ばれる基で置換されていても

よいアルキル：

(i) 水酸基、

(ii) アルコキシ、

(iii) アルコキカルボニル、

5 次の a) ~ e) より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいシクロアルキル、

a) 水酸基、

b) アルキル置換されていてもよいアミノ、

c) アルカノイルアミノ、

10 d) アルキル（該アルキルは、水酸基、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、および

e) アルキル置換されていてもよいカルバモイル、

(v) アルコキシ置換されていてもよいフェニル、および

15 (vi) 複素環式基、

(3) アルケニル、

(4) アルコキシ、

(5) アルコキシ、アルカノイル置換されていてもよいアミノおよびアルコキカルボニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいアルカノイル、

20 (6) 次の (i) ~ (v) より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいシクロアルキル、

(i) 水酸基、

(ii) アルコキシ、

25 (iii) アミノ（該アミノは、アルキル、アルカノイル、アルコキカルボニルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、

(iv) アルキル（該アルキルは、水酸基、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されて

いてもよい)、および

(v) アルキル置換されていてもよいカルバモイル、

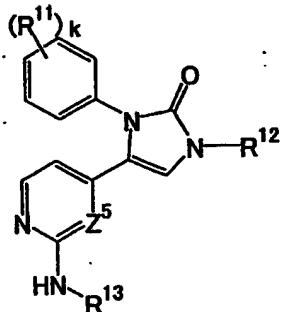
(7) フェニル置換されていてもよいアルキルおよびアルコキシカルボニルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい複素環式基:

5 (8) 水酸基およびアミノより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、または

(9) 複素環式基置換カルボニル

である、請求の範囲第2項記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

### 11. 式 [I b]



10

式中、R<sup>11</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシより成る群から選ばれる基を表し、

kは1または2を表し、kが2のとき、2つのR<sup>11</sup>は同一でも異なってしてもよく、

15

R<sup>12</sup>は、(1) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、

(2) C<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルメチル、

(3) カルバモイルメチル、または

(4) シアノ、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルおよびハロゲン置換C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルより成る群から選ばれる基で置換

20

されていてもよいベンジル

を表し、

Z<sup>5</sup>はCHまたはNを表し、

R<sup>13</sup>は、(1) 次の(i)～(iii)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル:

(i) 次の a) ~ e) より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい  $C_5 \sim C_7$  シクロアルキル、

a) 水酸基、

b)  $C_1 \sim C_4$  アルキル置換されていてもよいアミノ、

c)  $C_1 \sim C_4$  アルカノイルアミノ、

d) 水酸基、アミノおよび  $C_1 \sim C_4$  アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキル、および

e)  $C_1 \sim C_4$  アルキル置換されていてもよいカルバモイル

10 (ii) 水酸基、および

(iii)  $C_1 \sim C_4$  アルキル置換されていてもよいカルバモイル、

または

(2) 次の (i) ~ (iii) より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい  $C_5 \sim C_7$  シクロアルキル:

15 (i) 水酸基、

(ii) 水酸基、アミノおよび  $C_1 \sim C_4$  アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキル、および

(iii)  $C_1 \sim C_4$  アルキル置換されていてもよいカルバモイル

20 を表す、

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

12.  $R^{11}$  が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチルおよびメトキシより成る群から選ばれる基であり、

$k$  が 1 または 2 であり、 $k$  が 2 のとき、2つの  $R^{11}$  は同一でも異なっていてもよ

25 <、

$R^{12}$  が、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、シクロプロピルメチルまたはカルバモイルメチルである、請求の範囲第 11 項記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

13.  $R^{11}$  が水素原子またはフッ素原子であり、

$k$  が 1 であり、

R<sup>12</sup>が、エチル、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピルメチルまたはカルバモイルメチルであり、

R<sup>13</sup>が、(1)次の(i)～(ii)より成る群から選ばれる基で置換されてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル：

5 (i) 水酸基、ヒドロキシC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよいC<sub>5</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、および  
(ii) 水酸基、または

10 (2)次の(i)～(iii)より成る群から選ばれる基で置換されてもよいC<sub>6</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル：

(i) 水酸基、  
(ii) 水酸基、アミノおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、および  
(iii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル置換されていてもよいカルバモイル

15 である、請求の範囲第11項記載の化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10937

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 401/14, 403/04, 403/14, 405/14,  
 409/14//A61K31/4439, 31/444, 31/4545, 31/496, 31/506,  
 A61P1/00, 1/04, 1/16, 3/10, 9/00, 9/10, 11/00, 11/02,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 401/14, 403/04, 403/14, 405/14,  
 409/14//A61K31/4439, 31/444, 31/4545, 31/496, 31/506,  
 A61P1/00, 1/04, 1/16, 3/10, 9/00, 9/10, 11/00, 11/02,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 85/02402 A1 (American Hospital Supply Corp.), 06 June, 1985 (06.06.85), & US 4532250 A & CA 1258072 A & AU 8436783 A & EP 162102 A1 & JP 61-500494 A	1
X	US 3538104 A (Geigy Chem. Corp.), 03 November, 1970 (03.11.70), & DE 2009408 A & NL 7002463 A & CH 526566 A & BE 746656 A & FR 2034575 A & ES 376965 A & BR 7017105 A & GB 1305273 A	1
X	J.Med.Chem., (1999), 42(14), p.2706-15	1
X	Proceedings NOBCCHE, (1994), 21, p.101-15	1

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"B"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 November, 2002 (19.11.02)Date of mailing of the international search report  
24 December, 2002 (24.12.02)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10937

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/21452 A1 (SmithKline Beecham Corp.), 18 July, 1996 (18.07.96), & ZA 9600094 A & AU 9646572 A & US 5593992 A & US 5663334 A & NO 9703167 A & BR 9606904 A & FI 9702901 A & EP 809499 A1 & SK 9700902 A & CZ 9702158 A & KR 98701278 A & NZ 301204 A & HU 9702409 A & US 6103936 A & IL 116455 A & IL 134324 A & IL 134322 A & CN 117299 A & IL 134323 A & NO 200106225 A & NO 200106226 A & JP 10-512555 A & JP 2002-105047 A	1-13
A	WO 96/21654 A1 (SmithKline Beecham Corp.), 18 July, 1996 (18.07.96), & AU 9647704 A & ZA 9600156 A & NO 9703231 A & EP 802908 A1 & FI 9702970 A & BR 9607097 A & CZ 9702195 A & JP 10-512264 A & KR 98701374 A & NL 302117 A & HU 200102677 A	1-13
A	WO 96-40143 A1 (SmithKline Beecham Corp.), 19 December, 1996 (19.12.96), & AU 9662726 A & ZA 9604723 A & NO 9705716 A & EP 831830 A1 & CZ 9703925 A & BR 9608591 A & HU 9802259 A & JP 11-513017 A & KR 99022574 A & NZ 311403 A & US 6218537 B1 & IL 118544 A & TW 442481 A & CN 1192147 A	1-13
A	WO 00/64894 A1 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 02 November, 2000 (02.11.00), & AU 200038401 A & JP 2001-114779 A & NO 200105156 A & EP 1180518 A1 & BR 200009952 A & CZ 200103805 A & SK 200101495 A & KR 2001111314 A & CN 1353710 A	1-13
A	WO 99/01449 A1 (Novartis A.G.), 14 January, 1999 (14.01.99), & ZA 9805656 A & AU 9888015 A & NO 9906429 A & EP 993456 A1 & CZ 9904741 A & SK 9901865 A & BR 9810955 A & CN 1261885 A & JP 2001-506280 A & HU 200003351 A & KR 2001013215 A & TW 429258 A & US 6300347 B1 & NZ 501275 A	1-13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/10937

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/03837 A1 (Ortho-McNeil Pharm. Inc.), 28 January, 1999 (28.01.99), & AU 9887570 A & US 6040320 A & EP 994858 A1 & KR 2001014288 A & JP 2002-515915 A	1-13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/10937

**Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 11/06, 13/12, 17/00, 17/02, 17/04, 17/06, 19/00, 19/02,  
A61P19/06, 19/10, 25/16, 15/28, 27/02, 29/00, 31/18, 35/00,  
43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED**

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 11/06, 13/12, 17/00, 17/02, 17/04, 17/06, 19/00, 19/02,  
A61P19/06, 19/10, 25/16, 15/28, 27/02, 29/00, 31/18, 35/00,  
43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D401/04, 401/14, 403/04, 403/14, 405/14, 409/14 // A61K31/4439, 31/444, 31/4545, 31/496, 31/506,  
A61P1/00, 1/04, 1/16, 3/10, 9/00, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/02, 17/04, 17/06, 19/00, 19/02,  
A61P19/06, 19/10, 25/16, 25/28, 27/02, 29/00, 31/18, 35/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D401/04, 401/14, 403/04, 403/14, 405/14, 409/14, A61K31/4439, 31/444, 31/4545, 31/496, 31/506,  
A61P1/00, 1/04, 1/16, 3/10, 9/00, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/02, 17/04, 17/06, 19/00, 19/02,  
A61P19/06, 19/10, 25/16, 25/28, 27/02, 29/00, 31/18, 35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 85/02402 A1 (AMERICAN HOSPITAL SUPPLY CORP.) 1985.06.06 & US 4532250 A & CA 1258072 A & AU 8436783 A & EP 162102 A1 & JP 61-500494 A	1
X	US 3538104 A (GEIGY CHEM. CORP.) 1970.11.03 & DE 2009408 A & NL 7002463 A & CH 526566 A & BE 746656 A & FR 2034575 A & ES 376965 A & BR 7017105 A & GB 1305273 A	1

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

29. 11. 02

## 国際調査報告の発送日

24.12.02

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

富永 保

4P 9159

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C(続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	J. Med. Chem. , (1999) , 42(14) , p. 2706-15	1
X	Proceedings NOBCCHE, (1994) , 21, p. 101-15	1
A	WO 96/21452 A1(SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 1996.07.18 & ZA 9600094 A & AU 9646572 A & US 5593992 A & US 5663334 A & NO 9703167 A & BR 9606904 A & FI 9702901 A & EP 809499 A1 & SK 9700902 A & CZ 9702158 A & KR 98701278 A & NZ 301204 A & HU 9702409 A & US 6103936 A & IL 116455 A & IL 134324 A & IL 134322 A & CN 1177299 A & IL 134323 A & NO 200106225 A & NO 200106226 A & JP 10-512555 A & JP 2002-105047 A	1-13
A	WO 96/21654 A1(SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 1996.07.18 & AU 9647704 A & ZA 9600156 A & NO 9703231 A & EP 802908 A1 & FI 9702970 A & BR 9607097 A & CZ 9702195 A & JP 10-512264 A & KR 98701374 A & NZ 302117 A & HU 200102677 A	1-13
A	WO 96/40143 A1(SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 1996.12.19 & AU 9662726 A & ZA 9604723 A & NO 9705716 A & EP 831830 A1 & CZ 9703925 A & BR 9608591 A & HU 9802259 A & JP 11-513017 A & KR 99022574 A & NZ 311403 A & US 6218537 B1 & IL 118544 A & TW 442481 A & CN 1192147 A	1-13
A	WO 00/64894 A1(TAKEDA CHEM. IND. , LTD.) 2000.11.02 & AU 200038401 A & JP 2001-114779 A & NO 200105156 A & EP 1180518 A1 & BR 200009952 A & CZ 200103805 A & SK 200101495 A & KR 2001111314 A & CN 1353710 A	1-13
A	WO 99/01449 A1(NOVARTIS A.G.) 1999.01.14 & ZA 9805656 A & AU 9888015 A & NO 9906429 A & EP 993456 A1 & CZ 9904741 A & SK 9901865 A & BR 9810955 A & CN 1261885 A & JP 2001-506280 A & HU 200003351 A & KR 2001013215 A & TW 429258 A & US 6300347 B1 & NZ 501275 A	1-13
A	WO 99/03837 A1(ORTHO-MCNEIL PHARM. INC.) 1999.01.28 & AU 9887570 A & US 6040320 A & EP 994858 A1 & KR 2001014288 A & JP 2002-515915 A	1-13